



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

A propósito de un caso: Pequeño para la Edad Gestacional, Talla Baja Familiar y alteraciones del Gen SHOX

A case report: Small for Gestational Age, Familial Short Stature and SHOX genes dysfunctions

Autor/es

Marta Gascón Ruiz

Director/es

Jesús María Garagorri Otero

Facultad de Medicina

2015/2016

ÍNDICE

- Resumen.....	Página 4
- Palabras clave	Página 4
- Abstract	Página 5
- Key words.....	Página 5
- Introducción.....	Página 6
○ Concepto.....	Página 6
○ Epidemiología.....	Página 7
○ Diagnóstico.....	Página 8
- Caso clínico.....	Página 10
○ Motivo de consulta.....	Página 10
○ Antecedentes familiares.....	Página 10
○ Antecedentes personales.....	Página 10
○ Enfermedad actual.....	Página 11
○ Exploración.....	Página 11
○ Evolución.....	Página 11
○ Interconsulta con otros servicios.....	Página 12
○ Diagnóstico.....	Página 13
○ Tratamiento.....	Página 13
- Discusión	
○ Pequeño para la Edad Gestacional (PEG).....	Página 14
▪ Definición y generalidades.....	Página 14
▪ Epidemiología.....	Página 14
▪ Etiología.....	Página 15
▪ Evolución.....	Página 17
• Adrenarquia y pubertad.....	Página 18
• Riesgo cardiovascular y metabólico.....	Página 19
• Desarrollo neurocognitivo.....	Página 20
▪ Diagnóstico.....	Página 21
• Prenatal.....	Página 21
• Postnatal.....	Página 22
▪ Tratamiento.....	Página 23
• Hormona de crecimiento.....	Página 24
▪ Pronóstico.....	Página 26
• Crecimiento- Nutrición.....	Página 26
• Pubertad.....	Página 27
• Desarrollo psicomotor.....	Página 27

○ Talla Baja Idiopática (TBI).....	Página 28
▪ Definición y generalidades.....	Página 28
▪ Epidemiología.....	Página 29
▪ Diagnóstico.....	Página 30
• Anamnesis.....	Página 30
• Exploración.....	Página 30
• Pruebas complementarias.....	Página 32
▪ Tratamiento.....	Página 33
• Hormona de Crecimiento.....	Página 33
• IGF-1 recombinante.....	Página 36
• Inhibidores de la aromatasa.....	Página 36
• Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.....	Página 36
• Esteroides anabólicos.....	Página 37
• Apoyo psicológico.....	Página 37
○ Alteraciones del gen SHOX.....	Página 38
▪ Definición y generalidades.....	Página 38
▪ Epidemiología.....	Página 39
▪ Clínica.....	Página 39
• Variabilidad fenotípica.....	Página 41
○ Discondrosteosis de Leri-Weill.....	Página 41
○ TBI.....	Página 42
○ Síndrome de Turner	Página 42
○ Displasia mesomélica de Langer.....	Página 43
▪ Diagnóstico.....	Página 43
• ¿Quién debe someterse a las pruebas?.....	Página 43
• ¿Por qué y para qué estudiar el gen SHOX?...	Página 45
▪ Tratamiento.....	Página 45
• Hormona de crecimiento.....	Página 45
• Análogos de GnRh.....	Página 46
- Consideraciones finales	Página 47
- Anexos	Página 49
○ Figura 4.....	Página 49
○ Figura 5.....	Página 50
○ Figura 6.....	Página 51
○ Figura 7.....	Página 52
○ Figura 8.....	Página 53
- Referencias bibliográficas.....	Página 54

RESUMEN

La talla baja es una entidad difícil de diagnosticar, debido a la falta de consenso internacional.

A propósito de un caso, se realiza una revisión y puesta al día de tres de las causas que pueden producirla.

Los niños nacidos Pequeños para la Edad Gestacional (PEG), en su mayoría (70%), suelen realizar un crecimiento recuperador en los primeros 2 años de vida, debiendo ser éste lento y progresivo, ya que incrementos rápidos en el peso y la talla en los primeros 3-4 años, pueden favorecer la aparición de acumulo de grasa visceral, resistencia a la insulina, DM2 y sus consecuencias cardiovasculares y metabólicas.

El tratamiento con GH, es más eficaz cuanto más temprana sea la edad de inicio, mayor sea la talla parenteral y mayor dosis se le administre (67mcg/kg/d). En cuanto a los efectos secundarios, recientes estudios demuestran la generación de una cierta resistencia a la insulina y una mejoría de los cocientes de riesgo aterogénico, siendo un tratamiento seguro y eficaz.

Los niños con Talla Baja Familiar (TBF), deben tener el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea.

Estos niños, en ausencia de tratamiento con GH, tendrán una talla adulta desfavorable. Sin embargo, antes de instaurarlo, se deben valorar los riesgos y beneficios que aportará a la vida del niño.

El tratamiento con GH, en los casos de TBF, consigue una ganancia de talla moderada y con una gran variabilidad individual, razón por la cual aún no está aprobado en Europa.

Numerosos estudios han dado evidencia de que la haploinsuficiencia del SHOX está involucrada con la talla baja. El espectro clínico de las alteraciones varía desde formas muy leves a muy severas. Esta gran variabilidad fenotípica hace que sea difícil la decisión de realizar la prueba genética, y por ello se ha propuesto un sistema pragmático de puntuación, basado en las medidas antropométricas y en los hallazgos clínicos, para poder identificar pacientes candidatos a recibir terapia de GH.

PALABRAS CLAVE: Talla Baja, Pequeño para la Edad Gestacional, seguimiento, morbilidad, Talla Baja Idiopática, Talla Baja Familiar, Gen SHOX, Hormona de crecimiento, talla final.

ABSTRACT

Due to international disagreement, short stature is a difficult disease to diagnose. A review has been written, with a case report, about three of the most common causes that can produce it.

The majority of children (70%) born small for gestational age, normally catch up size during the first two years. The process has to be slow and progressive due to the fact that, fast increments in weight and height in the first 3-4 years could produce an accumulation of visceral fat, insulin resistance, Diabetes Mellitus 2 (DM2) and it turn have cardiovascular and metabolic consequences.

Growth Hormone (GH) treatment is more effective, if it is started early, in cases where the parents are of tall stature and the dose is bigger (67mcg/kg/d). In terms of secondary effects, recent studies demonstrate the production of some insulin resistance and an improvement in the likelihood of an atherogenic occurrence so it demonstrates signs of being a safe and effective treatment.

Children with familial short stature, have to have appropriate weight and height backgrounds for gestational age, good levels of growth factor and GH and an absence of any systemic, endocrinology, nutritional, chromosomal or bone disease.

If these children don't receive any treatment with GH, they will end up being short in stature. However, before given to them, the risks and benefits to the children have to be analyzed, paying special attention to the patient's quality of life and possible secondary effects.

GH treatment, in these familial short stature's cases, can produce a moderate improvement in height but, due to a significant amount of cases not being successful, is not authorized in Europe.

Numerous studies demonstrate that the SHOX gene haploinsufficiency is involved in short stature. There is a wide spectrum of difference between mild and severe cases. This phenotypic variability complicates the decision of genetic testing. As a result, it creates a pragmatic punctuated system with anthropometric measurements and clinical features in order to identify patients who can benefit from GH treatment.

KEY WORDS: Short stature, Short for Gestational Age, monitoring, morbidity, Idiopathic Short Stature, Familial Short Stature, SHOX gene, GH Hormone, Final Stature.

INTRODUCCIÓN

Concepto

La talla y el ritmo de maduración de un individuo están determinados por una multitud de mecanismos genéticos y epigenéticos, que interaccionan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores intrínsecos y extrínsecos.

La normalidad de una talla debe establecerse no sólo en relación con la edad, el sexo y la etnia de la persona, sino que al ser un rasgo genético, debe analizarse también en su contexto familiar. Habitualmente, se compara la expectativa de talla adulta de un individuo con su talla diana o talla genética.

También es necesario tener en cuenta que el crecimiento es un proceso dinámico y, por lo tanto, hay que considerar el ritmo o velocidad de crecimiento para valorarlo y no quedarnos con un solo dato en un momento determinado.

Estas dificultades metodológicas son las responsables de que no sea posible establecer un punto de corte que discrimine de forma nítida, entre tallas normales y patológicas, y de que no exista un consenso internacional que establezca con claridad, el concepto de talla baja. En la práctica clínica, suelen utilizarse los siguientes criterios:

- Las tallas que se encuentran por debajo de -2DE para la edad el sexo y la etnia del individuo.
- Las tallas que aun estando en +/- 2DE para la población general, se sitúan 2DE por debajo del carril de crecimiento correspondiente a su talla diana.
- Unas expectativas de talla adulta - 2DE por debajo de la talla diana.
- Una velocidad de crecimiento que se mantienen persistentemente disminuida (aproximadamente inferior a 1DE para la edad y sexo pero mantenida durante más de 2-3 años).

Tradicionalmente, en la práctica clínica se ha clasificado la talla baja en dos tipos:

- Las variantes de la normalidad (80%) en las que se incluyen la talla baja familiar y el retraso constitucional de crecimiento
- Las patológicas (20%).

Actualmente, sin embargo, se prefiere clasificarla en talla baja patológica e idiopática. (Figura 1)

La talla baja idiopática (TBI) hace referencia a todas aquellas condiciones de talla baja en la que desconocemos la causa de la misma y que, además, cumplen los siguientes criterios: longitud y peso del recién nacido normal para la edad gestacional, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento.

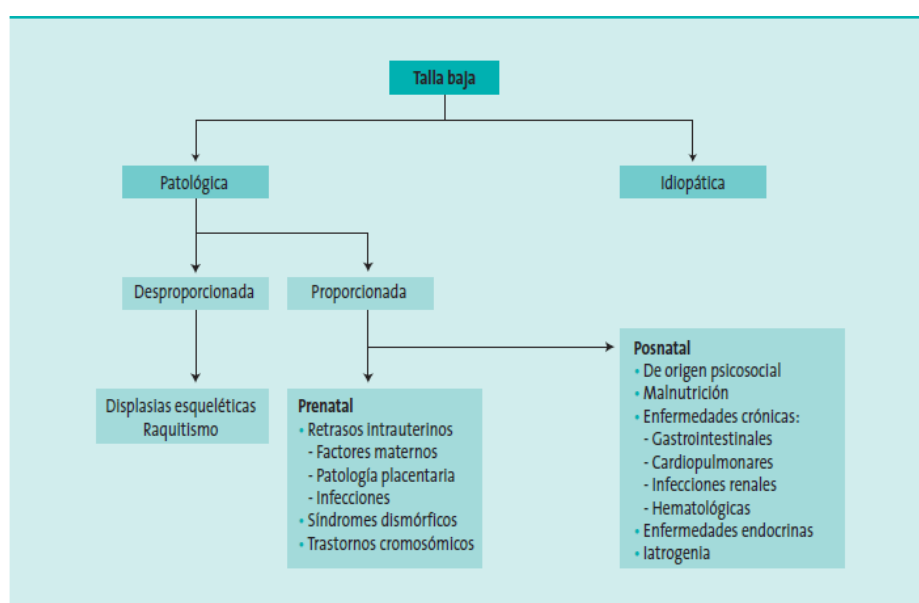
Dentro de la TBI, hasta hace poco tiempo, se incluían los términos de Talla Baja Familiar (TBF) y Retraso Constitucional del Crecimiento y Desarrollo (RCCD). Sin embargo, desde 2011

se ha excluido de este grupo al RCCD, debido a que estos niños presentan una talla adulta dentro de los límites de la normalidad y el tratamiento propuesto es diferente al resto de las situaciones de TBI

Los niños con TBI con crecimiento por debajo del rango genético, inicio puberal retrasado, con retraso similar en la edad ósea respecto a la edad cronológica y talla final normal o baja constituirían los que se conoce clásicamente como RCCD.

Los niños con TBI con crecimiento dentro del rango genético, inicio puberal normal, edad ósea concordante con la cronológica y talla final baja semejante a la talla diana serían el grupo de TBF.

Figura 1¹



Dentro del apartado de talla baja patológica, los hipocrecimientos serían la consecuencia de trastornos que alteran la capacidad de crecimiento intrínseco de los tejidos, sus mecanismos reguladores o el ambiente interno y emocional del niño.

Desde el punto de vista etiopatogénico y diagnóstico, es útil tener en cuenta el momento de su inicio (prenatal o postnatal) y si se mantienen o no las proporciones corporales normales (armónicos o disarmónicos).

Los hipocrecimientos de inicio prenatal suelen ser el resultado de una agresión al ambiente fetal o de un defecto genético; por el contrario, los de inicio postnatal suelen responder a una alteración iniciada fuera del periodo intrauterino.

En lo que se refiere al mantenimiento de la armonía corporal, los disarmónicos son siempre patológicos mientras que los armónicos pueden ser normales o patológicos.

Epidemiología

Es difícil establecer la incidencia o prevalencia de los hipocrecimientos en un momento dado. Si se considera aisladamente el concepto estadístico de talla baja, el 2.3% de la población

entraría en él; no obstante, es probable que el porcentaje sea mayor a éste, estando alrededor de un 3-5%.

Diagnóstico

A pesar de que a simple vista el diagnóstico de talla baja puede parecer sencillo, es necesario estudiar muy cuidadosamente cada opción y, para ello, tenemos que ayudarnos de la historia clínica y de los algoritmos diagnósticos (figura 2).

Antecedentes personales:

- Datos de la gestación, factores que afectan a la nutrición y crecimiento del feto, lesiones del parto y cualquier patología o alteración del desarrollo tanto en el periodo intrauterino como en el postnatal.
- Peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento.
- Tiempo de evolución de la talla baja y antecedentes de cualquier enfermedad. Búsqueda de problemas psicológicos, sociales, familiares, escolares etc.

Antecedentes familiares:

- Talla de padres, hermanos y datos del fenotipo de los padres.
- Edad de desarrollo de los padres
- Enfermedades familiares, consanguinidad.
- Ambiente familiar, país de origen y etnia.

Exploración física:

- Longitud o talla, peso, IMC, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento, armonía/disarmonía.
- Estadio puberal
- Evaluación detallada por aparatos, presencia de estigmas o dismorfias.

Pruebas complementarias:

La realización de las pruebas vendrá determinada por las características del paciente, datos de la historia, evolución, entre otros, y van dirigidos a establecer el diagnóstico etiopatogénico. Debe realizarse de manera escalonada.

1. Pruebas analíticas:

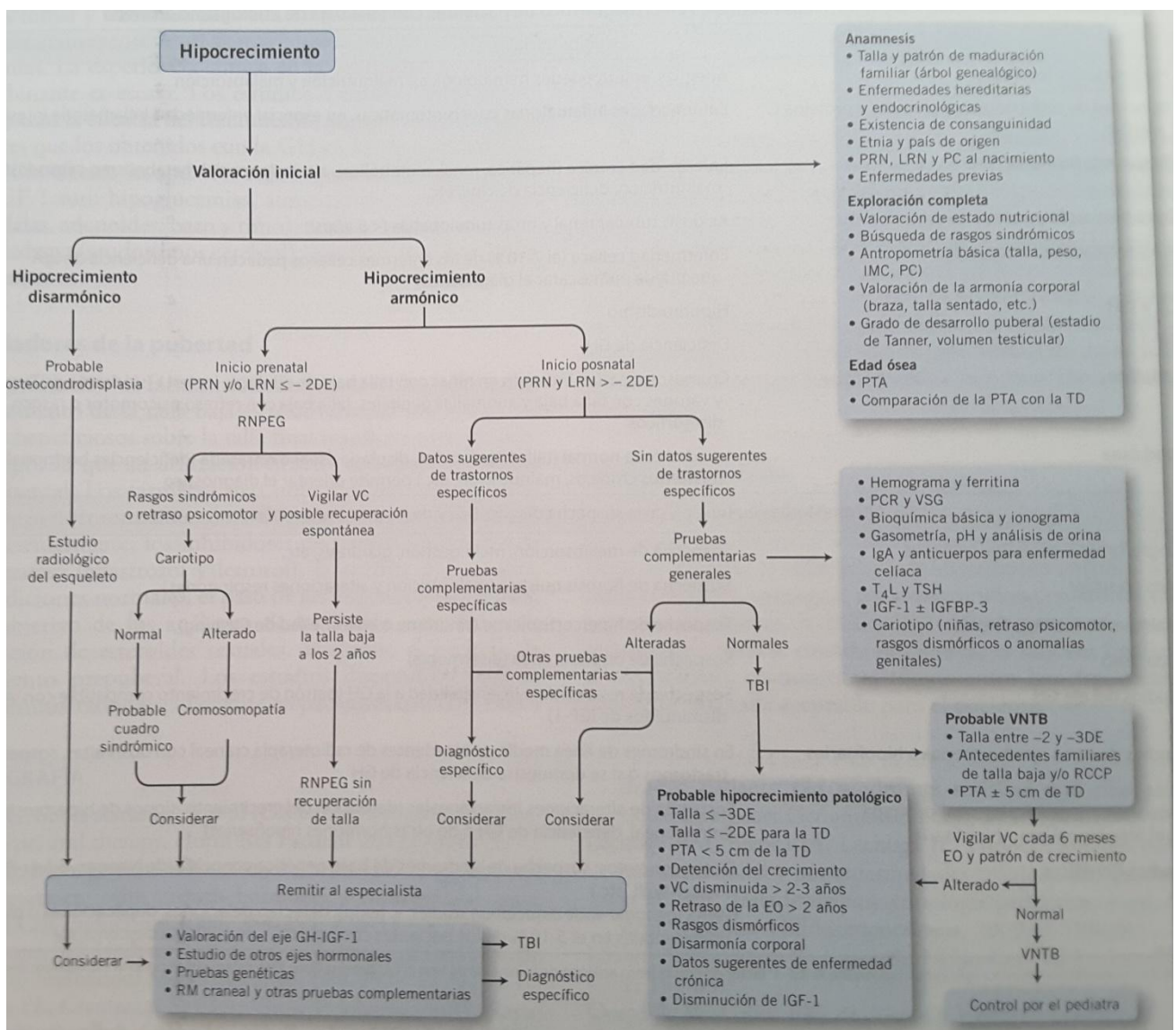
- Perfil analítico completo de sangre/orina (cribado de enfermedades crónicas: hepáticas, renales, hematológicas o metabólicas)
- Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso e IgA total para descartar celiaquía.
- TSH, T4L
- Cortisol libre en orina (si obesidad presente)
- IGF-1, IGFBP-3
- Cariotipo (según el fenotipo del paciente)

2. Radiología para averiguar la edad ósea.

Estudios específicos:

1. Test de estimulación de la secreción de GH: No es útil la determinación basal.
Los test pueden ser fisiológicos o farmacológicos, y como norma general, para hacer el diagnóstico de déficit de GH deben ser patológicas dos de estas pruebas (no llega a un pico normal: 7-10 ng/ml)
Se ha establecido de manera consensuada que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse para considerar la prueba como normal es de 10 ng.
2. Estudios citogenéticos y/o moleculares (en casos específicos)
3. Estudios de imagen.
 - Serie ósea (sólo en caso de encontrar desproporción en los segmentos corporales y en los que tienen una talla muy baja con respecto a la talla parental)
 - RMN cerebral: diagnóstico topográfico y etiológico en los casos de déficit de GH.^{1,2,3,4}

Figura 2⁴



CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Niño de un año y medio remitido a las consultas de Endocrinología Pediátrica del HCU para valoración del crecimiento.

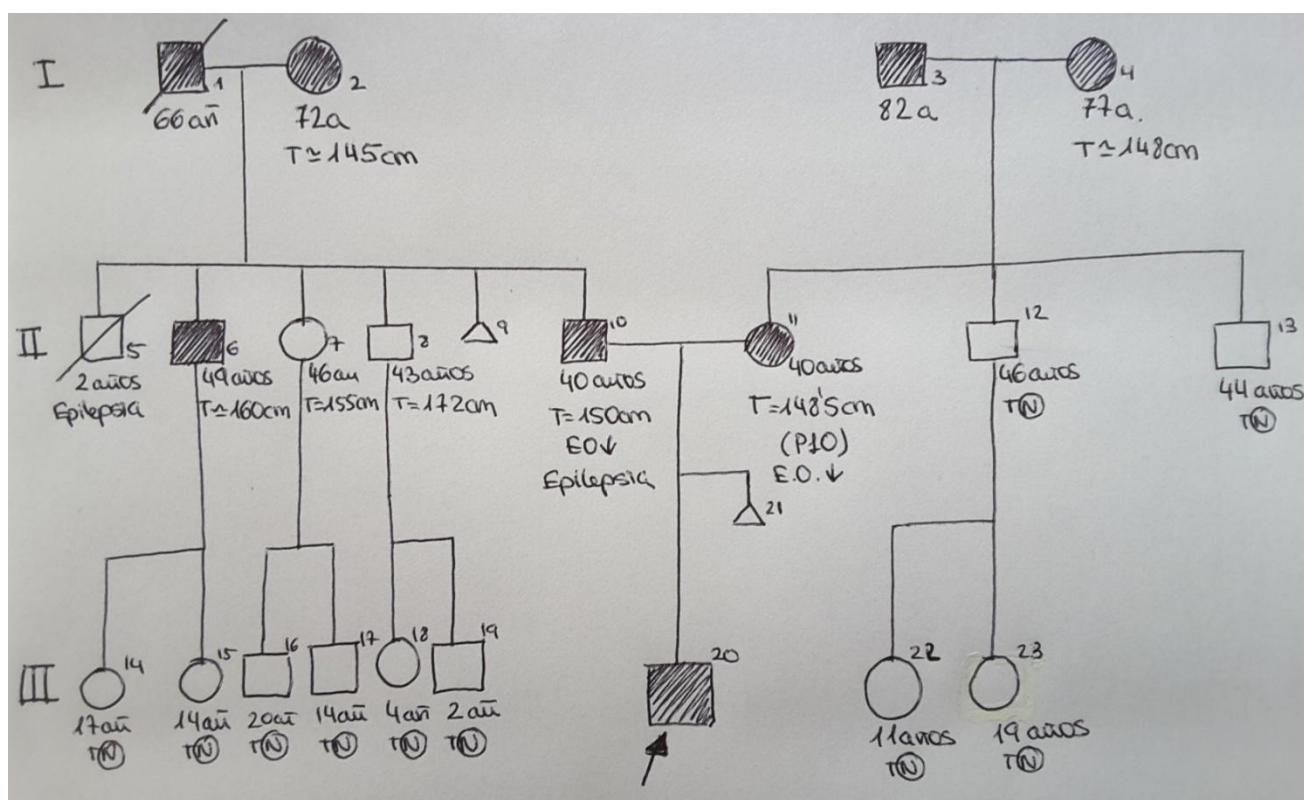
Antecedentes familiares

Padre de 35 años sano, con una talla de 150 cm y un cierto aspecto dismórfico, con brazos cortos.

Madre de 35 años sana con una talla de 148,5 cm (P10) y menarquia a los 14 años. Operada de miomas.

Tal y como podemos observar en el árbol genealógico, existen tallas bajas familiares en ambas ramas y antecedentes de epilepsia en la rama paterna.

Figura 3



Antecedentes personales

Embarazo normal (posible CIR), parto por cesárea.

Nació con 41 semanas de gestación (8/02/2007) con un peso de 2400g (-2,79 DE) y una longitud de 46,7 cm (-2,58DE) (Figura 4)

Desarrollo psicomotor normal, lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses, calendario vacunal completo y ninguna patología destacable.

Enfermedad actual

Se remite a las consultas de Endocrinología un niño de un año y medio el 29/04/2008 por hipocrecimiento, para valorar posible etiología.

En septiembre de 2007 con 6 meses de edad tuvo una infección urinaria que fue tratada con Amoxicilina Clavulánico durante 15 días. La ecografía que se le realizó a raíz de este cuadro fue normal.

Exploración

Buen estado general, facies maciza aparentemente normal, con prominencia interiliar y mancha café con leche en el lado derecho de 1x1 cm, sin mayor relevancia clínica. A la exploración física, impresión “de visu” de escasa longitud de extremidades superiores e inferiores.

Auscultación cardíaca rítmica sin soplos ni extratonos,

Auscultación pulmonar normal, sin ruidos patológicos y murmullo vesicular conservado en todos los campos.

Abdomen normal, blando, depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni visceromegalias, peristaltismo conservado y testes en bolsa de 2 cc, dentro de la normalidad.

Peso de 8,810 kg (-2,25 DE)

Talla 70,5 cm (-3,87 DE)

Perímetro cefálico en el P25

Talla genética: $150 + 148.5/2 + 6.5 = 155.75$ cm

Evolución

Ante este cuadro se le solicitaron varias pruebas: perfil general, anticuerpos digestivos, IGF-1 y T4 L, sedimento, cultivo y ECO de vías urinarias. Todas ellas fueron normales con un valor de IGF-1 DE 83.7 ng/ml (dentro de los límites de normalidad).

A partir de ese momento se le fue realizando un seguimiento del peso y la talla cada 4-5 meses aproximadamente, observándose su escasa evolución en la siguientes gráficas (figura 5 y 6)

En el año 2010, a la edad de tres años y medio, se le solicitó una radiografía de muñeca izquierda para valorar edad ósea, siendo acorde con un niño de un año y tres meses (figura 7)

En 2011, un año después se le realizó un Test de Clonidina para valorar la respuesta de GH. Los resultados fueron de una GH de 11.1 ng/ml y una IGF-1 de 109 ng/ml (normales).

Con los datos recogidos hasta la fecha, el diagnóstico que teníamos era el de un Pequeño para la Edad Gestacional (PEG), que no había realizado correctamente el crecimiento recuperador. Debido a los antecedentes de tallas bajas en la familia, se dudaba si podía haber alguna asociación genética añadida al diagnóstico de PEG.

Debido a que, en nuestro paciente, se asociaban otros rasgos fenotípicos, se consideró que pudiera haber alguna causa genética oculta. Por ello, en 2012, ante el fenotipo un tanto peculiar, tanto del niño como de su padre, con extremidades cortas, se decide interconsulta a genética para que valoren la posible relación con una anomalía del gen SHOX.

En la exploración lo único que les llamó la atención fue una hiperlaxitud de las extremidades y un fenotipo peculiar, acorde con el del padre.

Se le solicitó estudio radiográfico completo el 26/11/2012, incluyendo cráneo, cadera, charnela dorso lumbar, mensuración de miembros y tórax, siendo la única información relevante una disminución de altura de núcleo epifisiario proximal de fémur derecho.

Actualmente sigue en seguimiento por genética y de momento no se ha considerado necesario realizar el estudio genético.

Posteriormente en el 2013 a la edad de seis años y dos meses se le repitió la radiografía de mano poniéndose de manifiesto una clara discordancia con su edad ósea, que se correspondía a la de un niño de tres años (figura 8)

En 2014 ante la clara ausencia de un crecimiento acorde a su edad, se solicita, con el diagnóstico de PEG, el tratamiento con GH al Comité Asesor, el cual lo acepta, comenzando en ese momento con GH en dosis de 1mg/d.

En 2015 ante la buena tolerancia se le sube la dosis a 1.2 mg/d.

Actualmente sigue en seguimiento por la Unidad de Endocrinología Pediátrica. En las gráficas (figura 5 y 6) puede valorarse el efecto beneficioso del tratamiento.

Interconsulta con otros servicios

Neuropediatría

Fue visto el 15/04/2014 por episodios de temblor de brazos y cabeza como un pequeño temblor de 4,5 segundos con realización de movimientos posteriores. El niño es consciente mientras se produce el cuadro. Le ocurre sobre todo el fin de semana y en el colegio, donde las profesoras lo catalogan de “ausencias”.

Debido a esta clínica, y a los antecedentes familiares que posee por rama paterna, se decide la realización de un EEG con el siguiente informe: Sobre una actividad de fondo aceptable organizada se registra una crisis electrodinámica de 1,5 min de duración durante la activación por hiperventilación generalizada, compatible con posibles crisis de ausencias.

Se decide el tratamiento con Ácido Valproico con una dosis de 1,5 ml cada 12 horas, viéndose una clara mejoría. El 14/01/2016 se le facilita una pauta descendente hasta la retirada. Tiene revisión en Septiembre de 2016 para valorar estado general tras la suspensión del fármaco.

Diagnóstico

Una vez estudiado el caso y la evolución que ha ido teniendo, se catalogó de un PEG (Pequeño para la Edad Gestacional) y una dudosa relación con el gen SHOX, que sigue pendiente de estudio genético.

Tratamiento

El día 4/12/2014 se le empezó a tratar con RH-GH, viéndose una clara mejoría en su talla, tal y como puede observarse en las gráficas de crecimiento (Figuras 5 y 6)

DISCUSIÓN

PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)

Definición y generalidades

El término PEG, engloba a aquellos recién nacidos cuyo peso o longitud al nacer, se sitúa dos o más desviaciones estándar por debajo de la media establecida para su población referencia (P3), su sexo y su edad gestacional. Bajo esa denominación clínica se agrupa un amplio y heterogéneo grupo de trastornos que presentan una gran morbilidad perinatal, y que son también una de las causas más frecuentes de patología del crecimiento postnatal.⁷

Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de bajo peso como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los PEG: a) De peso reducido (índice ponderal bajo); b) de longitud reducida y c) de peso y longitud disminuidos. Esta clasificación ha permitido orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular.⁸

En la actualidad, la clasificación de PEG más utilizada es la de simétrico y asimétrico.

- El tipo simétrico también denominado hipoplásico o intrínseco, se genera al principio de la gestación. Las causas de esta restricción intrauterina pueden ser muy distintas: enfermedades genéticas, síndromes congénitos, infecciones fetales o el efecto de diversos tóxicos. Su origen intrínseco o fetal crea una limitación en la división y crecimiento celular, independiente del aporte de sustrato. En este tipo de PEG, el crecimiento recuperador postnatal es raro.
- El tipo asimétrico o hipotrófico, es el más frecuente, y es de origen extrínseco. Se desarrolla cuando el oxígeno o aporte de sustrato se reducen durante el último trimestre de gestación, principalmente debido a insuficiencia placentaria. El desarrollo esquelético y el crecimiento cerebral están poco afectados, pero existe una reducción significativa del peso y del índice ponderal. La recuperación postnatal es frecuente.⁷

Como referencia para una correcta clasificación del PEG disponemos de las tablas y gráficas de recién nacidos del Estudio Transversal Español de Crecimiento, basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país, y abarcando desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional, para cada sexo por separado. Para el seguimiento posterior durante la infancia y adolescencia, se empleaban dichas gráficas.⁸

Epidemiología

Resulta difícil precisar la incidencia real de PEG, puesto que varía según la población examinada, su localización geográfica y las curvas neonatales antropométricas empleadas como referencia. En los países desarrollados, debido a un mejor nivel socioeconómico y a un control adecuado de los embarazos, se ha constatado una clara reducción de la incidencia.

Los hipocrecimientos derivados de la situación tipificada como PEG tienden a representar un 22% de los adultos con talla baja.

En nuestro país, según datos del Instituto Nacional de Estadística, se ha comprobado una tendencia al aumento del total de recién nacidos de bajo peso, que ha pasado de un 4% aproximadamente a principio de los años 80 a un 7.12% en 2002. Así mismo, se ha comprobado, entre otros datos, un aumento del número de madre fumadoras y de menores de 20 años como posibles causas de PEG.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en el decenio de 1998-2007 el porcentaje de recién nacidos con PEG fue de un 1.6%, similar al del estudio anterior.⁷

Etiología

Respecto a las causas que originan recién nacidos PEG, pueden agruparse en causas fetales, maternas, placentarias y ambientales (Tabla 1).

En ocasiones no es posible determinar el origen de la restricción del crecimiento fetal, aun desplegando todos los medios técnicos disponibles.⁸

Existe un espectro bien delimitado de factores que pueden dar lugar a un PEG, actuando de forma aislada o combinada.

Tabla 1⁹

<ul style="list-style-type: none">• Causas fetales<ul style="list-style-type: none">Anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías, deleciones, cromosoma en anillo)Defectos genéticos (acondroplasia, síndrome de Bloom, glucoquinasa, etc.)Malformaciones congénitas (cardíacas, renales, etc.)Gestación múltiple• Causas maternas<ul style="list-style-type: none">Edad < 16 años o > 35 añosTalla y peso bajosMalformaciones uterinasParidad (nulípara, gran multipara)Intervalo < 6 meses entre embarazosAnteriores fetos PEGMalnutriciónInfecciones crónicasEnfermedades crónicas (colagenopatías, insuficiencia renal)Hipertensión crónica o preeclampsiaAnemias, neumopatías y cardiopatías cianósantes (hipoxemia)• Causas placentarias<ul style="list-style-type: none">Defectos de implantaciónAnomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma)Infarto placentarioDesprendimiento placentarioInsuficiencia placentaria• Causas ambientales<ul style="list-style-type: none">Altitud (hipoxia)Desnutrición o desequilibrio de nutrientesFármacos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antineoplásicos)TabacoOtros tóxicos (alcohol, opioides)Infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, listeria, VIH)
--

- Factores genéticos fetales y tamaño neonatal

La herencia contribuye en un 30-70% de la variabilidad del peso neonatal, estando también íntimamente relacionado con diversos factores maternos como la duración de la gestación, la talla adulta de la madre e incluso el peso de ésta al nacer.

El interés que presenta el estudio de los factores genéticos sobre el tamaño al nacer se suscitó al observarse la relación entre el tamaño neonatal y el riesgo de padecer ciertas enfermedades durante la vida adulta. El desarrollo de resistencia a la insulina durante la infancia o en la vida adulta confirma la asociación entre el peso neonatal y el riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2.

Por el contrario, el niño nacido PEG que no presenta crecimiento recuperador y mantiene su hipoestatura durante la infancia es la manifestación de un defecto en el crecimiento prenatal y postnatal. Ello podría deberse a una restricción intrauterina grave y a cambios irreversibles en el metabolismo fetal, que impiden que se produzca un crecimiento recuperador postnatal.

- Factores endocrinos: Principalmente, la familia de factores de crecimiento IGF y la insulina.

- Factores maternos: Algunos a destacar, a parte de los mencionados en la Tabla 1, son el tabaco y la posible relación entre el peso materno y el neonatal.

Es importante concienciar a la población de los efectos nocivos del tabaco sobre la gestación. Existe una relación lineal entre el número de cigarrillos fumados y el grado de PEG. El tabaquismo se asocia no sólo con una reducción del peso neonatal si no también con una disminución de la longitud y del perímetro cefálico.

En cuanto a la relación entre el peso materno y el fetal es un fenómeno complejo que aun no se tiene del todo aclarado, pero parece ser, que posibles genes incluidos en el ADN mitocondrial, que sólo se heredan de la madre, podrían estar implicados en el bajo peso del recién nacido.

- Factores fetales: Resumidos en la Tabla 1

- Factores placentarios: Además de anomalías estructurales, se considera que trastornos metabólicos específicos de la placenta pueden verse implicados en la alteración del crecimiento fetal.

- Determinantes paternos: Apenas hay información sobre la influencia paterna en el peso neonatal, sin embargo, la talla paterna debería considerarse como otro posible factor determinante de PEG.

Evolución

- A corto plazo

En la actualidad, tanto el diagnóstico prenatal como el tratamiento neonatal especializado han reducido notablemente su mortalidad, tan elevada en épocas anteriores.⁷

Las principales causas de mortalidad neonatal se resumen en la siguiente tabla

Tabla 2: Principales causas de morbilidad en el periodo neonatal⁷
Asfixia perinatal
Aspiración meconical
Persistencia de circulación fetal
Hipoglucemia
Hipocalcemia
Policitemia e hiperviscosidad
Necrosis tubular aguda
Enterocolitis necrotizante
Encefalopatía postasfíctica
Hemorragia intracraneal

La mortalidad del grupo de PEG representa un 10% de las muertes perinatales, en la mayor parte de los casos asociadas con hipoxia intrauterina.

- A largo plazo

Los PEG suelen experimentar un crecimiento acelerado recuperador o “catch-up”, que tiene lugar en su mayor parte en los primeros doce meses de vida y está prácticamente completado a los dos años, alcanzando una talla superior a –2 DE (percentil 3) en aproximadamente el 90 % de los casos. En el caso de los PEG prematuros, el crecimiento recuperador puede retrasarse. Los PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente con longitud insuficiente al nacimiento, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal.⁸

Hay que considerar que el tipo de crecimiento que experimentarán los PEG está condicionado por los eventos prenatales que lo provocaron.

El nacimiento libera al niño PEG de un ambiente perjudicial para su desarrollo y le permite, si las condiciones nutricionales y hormonales son adecuadas, expresar su potencial de crecimiento, que se manifestará en la mayoría de los casos. A pesar de ello, un porcentaje de PEG no experimentará una recuperación de la talla. En general, se ha observado que un 10-30% del total de PEG permanecerá con baja talla adulta.

Existe consenso con los autores de que los PEG que continúan con baja talla a los 2 años ya no se incorporarán a los percentiles normales y quedarán finalmente por debajo de su potencial genético.

Por otra parte, se observa una proporción inversa entre la longitud al nacer y el grado de crecimiento recuperador: cuanto más corto es el recién nacido menor es su crecimiento recuperador. Asimismo, se ha reconocido una relación positiva entre la ganancia de peso durante los 3-6 primeros meses y la evolución estatural: cuanto mayor es la recuperación ponderal en ese tiempo mayor es la talla y el peso a los 2 años. Todo ello sugiere que la combinación de apetito, cantidad ingerida y ganancia ponderal desempeña un papel positivo en el proceso de crecimiento recuperador en los nacidos PEG.

Además, en algunos de ellos se ha observado que la tasas de secreción espontánea de GH, así como el patrón de respuesta de la GH a estímulos, están alterados, al igual que están reducidos los niveles de IGF-I, IGFBP-3 y leptina; considerando esta última responsable de la secreción de GH. Todo ello puede contribuir a un crecimiento postnatal alterado en algunos subgrupos de PEG.⁷

Adrenarquia y pubertad

En los pacientes PEG, las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el período prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad.¹⁰⁻¹¹

En los varones, en conjunto, las concentraciones del marcador de la adrenarquia, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAs), puede estar incrementado de manera precoz. El inicio y progresión de la pubertad son en general normales. Aunque la cronología puberal de estos niños se considera normal, en general su talla adulta es inferior a su talla diana. Esta talla adulta reducida parece relacionada con una combinación de crecimiento prepuberal reducido y un estirón puberal modesto.¹¹

Tienen mayor riesgo de presentar hipospadias y criptorquidia. Algunos estudios apuntan la posibilidad de un incremento del riesgo futuro de cáncer de testículo en la edad adulta.¹² Asimismo, pueden verse afectadas la maduración y la función de las células de Sertoli y de Leydig. Estos datos, junto a la reducción de la calidad del semen, pueden formar parte del síndrome de disgenesia testicular.

Las niñas PEG que realizan un “catch-up” postnatal rápido y exagerado, sobre todo de peso, presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a una marcada adrenarquia precoz. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y se continua de una menarquía que se adelanta alrededor de 5- 10 meses, lo que puede condicionar una talla final por debajo de la talla diana.

En la adolescencia y en la edad adulta, los genitales internos pueden tener un tamaño inferior al que presentan pacientes de la misma edad nacidas con peso adecuado a la edad gestacional; asimismo, las pacientes PEG presentan una menor frecuencia ovulatoria.

En las niñas PEG existe mayor predisposición a exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de adipoquinas y marcadores de inflamación (disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina y PCR ultrasensible, entre otros). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina, que a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso postnatal. En la adolescencia, estas alteraciones pueden condicionar un riesgo mayor para desarrollar síndrome del ovario poliquístico.¹⁰⁻¹¹⁻¹³

Diferentes estudios han mostrado que la modulación de la resistencia a la insulina durante el período peripuberal y puberal, mediante la administración de metformina, puede normalizar el inicio puberal, retrasar la edad de la menarquía, y mejorar el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal.¹⁴

Riesgo cardiovascular y metabólico

Actualmente se acepta que el entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal y al nacimiento de niños PEG, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebro-vasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el adulto.

Desde los primeros trabajos epidemiológicos, se ha comprobado una significativa asociación de la patología cardiovascular y metabólica del adulto con el peso al nacer, en ambos sexos, en distintas etapas históricas (nacidos en los años 1920 y en los 1950) y en entornos geográficos diversos (Europa, India, Estados Unidos de América). En el seguimiento de cohortes con gran número de individuos, se ha podido demostrar que dicha asociación no obedece a factores de confusión tales como el nivel socioeconómico, tabaquismo, ocupación entre otros.¹¹⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, se correlacionan de forma inversa con el peso al nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia seis veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer. En adultos nacidos PEG se observa una prevalencia mayor de marcadores pro-inflamatorios frente a los nacidos con peso normal o alto.¹⁷ Puede comprobarse resistencia aumentada a la insulina desde el primer año de vida, siendo más acusada cuando existe una rápida recuperación del peso.¹⁹ A su vez, en los PEG prematuros se observa tensión arterial más elevada.²⁰⁻²¹

Durante la infancia la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y DM2 en los PEG es muy baja, y las medidas preventivas serán similares a las recomendadas para el resto de la población, si bien cabe reforzar su cumplimiento informando al paciente y sus familiares de los riesgos descritos en la edad adulta.

En relación con todo lo anterior, existen una serie de recomendaciones, entre las que se encuentran las siguientes:

- Fomento de la lactancia materna. Individualizar el uso de fórmulas o dietas reforzadas.
- Seguimiento de la evolución ponderal mediante gráficas apropiadas para la población.
- Control de hábitos nutricionales, centrado en los PEG con rápida recuperación ponderal.
- Fomento de ejercicio y dieta normocalórica en los PEG con rebote adiposo precoz (aumento del IMC después de los 2 años y antes de los 6 años).
- Toma de tensión arterial dentro del programa del niño sano a partir de los 3 años.
- Niveles de lípidos plasmáticos después de los 2 años en sujetos con antecedentes familiares o personales de riesgo cardiovascular.
- Intervención dietética y tratamiento farmacológico en los que presenten dislipemia según las recomendaciones generales para la población de riesgo²².
- Deberá vigilarse la tolerancia a hidratos de carbono, especialmente en los PEG con antecedentes familiares de DM2 que desarrollen sobrepeso y en aquellos que reciban tratamientos potencialmente hiperglucemiantes, como corticoides u hormona de crecimiento.

Desarrollo neurocognitivo

Nacer PEG es una condición que en sí misma puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. Los recién nacidos PEG presentan un volumen cerebral disminuido, que podría estar en relación con dicho deterioro cognitivo²³. En este sentido, estudios morfológicos realizados mediante resonancia magnética muestran una disminución del volumen cortical, ya presente en el nacimiento.²⁴ El compromiso del crecimiento cerebral afecta sobre todo al área del hipocampo, zona relacionada íntimamente con la memoria, y también a la densidad neuronal, el espesor y a la mielinización.

En un estudio realizado a 60 niños se observó la relación existente entre los niños nacidos PEG y las alteraciones en el desarrollo psicomotor, independientemente del nivel socioeconómico.²⁵⁻²⁶

Estos problemas son objetivables desde la primera infancia, ya que son niños que presentan un perímetro cefálico en los límites inferiores de la normalidad o por debajo, caminan o hablan algo más tarde que la población general y presentan con mayor frecuencia problemas neurológicos, entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Mediante la realización de test de desarrollo neurológico adecuados a cada edad podemos saber qué áreas se afectan más en cada momento. Así, entre los 3 y los 24 meses de edad, el área más afectada es la del control postural que evalúa función motora gruesa; entre los 3 y 6 años los peores resultados se obtienen en la escala de función motora que evalúa la coordinación de movimientos tanto finos como gruesos y a partir de los 7 años destacan los malos resultados en el cociente intelectual (CI). El 50-60% de los niños tienen problemas de concentración, pudiendo llegar a aparecer un trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Esta situación se hace más evidente al aumentar la exigencia de los cursos académicos, conduciendo, a menudo, a un fracaso escolar. Por ello, son niños que

requieren un control a largo plazo, un seguimiento exhaustivo y, en algunos casos, tratamientos farmacológicos.

El deterioro del CI es una de las consecuencias más importantes que puede aparecer en un niño PEG. Un porcentaje de niños PEG muestran una disminución de los valores de CI comparados con la población normal, desde los 3 meses hasta los 14 años de edad. Un porcentaje de esta población tendrá valores de CI por debajo de -2 DE que empeoran progresivamente con la edad y que, en algunos casos, puede llegar a instaurarse un retraso mental severo.

Los niños nacidos PEG que experimentan un crecimiento recuperador o “catch-up” muestran unos resultados algo más favorables que los no recuperadores (NR), aunque acaban asemejándose los resultados en ambos grupos al avanzar los años. El tratamiento con hormona de crecimiento mejora los resultados en el grupo de los NR, pero sin llegar a alcanzar los valores obtenidos por los que han experimentado un “catch-up”. Se desconoce si una administración precoz de hormona de crecimiento, por ejemplo desde los 2 años de vida, pudiera prevenir estas consecuencias neurológicas negativas.

La mejor manera de evitar esta situación sería mediante medidas que eviten el nacimiento de niños PEG, mediante la erradicación de embarazadas fumadoras, ya sea de forma activa o pasiva, y mejorando las condiciones que rodean a la mujer embarazada, disminuyendo su nivel de estrés. Pero, cuando nace un niño PEG es necesario saber reconocerlo e iniciar precozmente medidas de educación y estimulación para intentar prevenir este deterioro cognitivo, de gran importancia en su futura vida adulta y para su desarrollo en la sociedad.²⁶

Diagnóstico

El diagnóstico del niño PEG debe de hacerse en dos fases, la prenatal y la postnatal.

- Diagnóstico prenatal

Es importante determinar correctamente la edad gestacional mediante las técnicas de valoración fetal, evaluando las posibilidades etiológicas y terapéuticas. De esta manera, podremos evitar a tiempo una de las complicaciones más graves, debida a la inadecuada reserva feto placentaria: la asfixia durante el parto.

Tras conocer que el crecimiento intrauterino restringido (CIR) se asocia a unas ciertas variables específicas, Wennergren y Karlsson desarrollaron un sistema de puntuación compuesto por 8 ítems clínicos, que incluyen información tanto de embarazos previos como del actual. (Tabla 3).

Cuando la puntuación total es de 5 puntos o más, la incidencia de CIR es del 80% o superior, en tanto que no se identificaron CIR cuando la puntuación era de 3 o inferior. La sensibilidad y especificidad de esta puntuación fueron de 100 y 95.5% respectivamente.

Tabla-3-⁷
PUNTUACIÓN DE SOSPECHA PRENATAL DE PEG
Antecedentes de enfermedad renal
Hipertensión (TA igual o superior a 140/90) a las 34 semanas
Tabaquismo
Hemorragias durante el embarazo
Ganancia ponderal (gestacional) insuficiente
Falta de aumento del perímetro abdominal
Altura del fundus uterino
Antecedentes de Recién nacido de bajo peso o pretérmino
(cada punto es valorado como positivo o negativo)

Además de estas consideraciones clínicas, actualmente pueden observarse algunos datos de la vida antenatal mediante el empleo de tres técnicas: La ecografía simple, ecografía Doppler y las técnicas invasivas como la amniocentesis.

La ecografía simple permite evaluar las estructuras fetales, con valoración exacta de la edad gestacional y del crecimiento fetal así como detectar posibles malformaciones. Su empleo permite realizar varias medidas y cálculos (diámetro biparietal, relación cráneo-abdomen, volumen total uterino, diámetro torácico, distancia vértice-coxis, longitud del fémur, entre otras).

La comparación de la circunferencia abdominal con el perímetro cefálico permite calcular si el feto es asimétrico o simétrico. La asimetría indica un probable fallo placentario, por redistribución del flujo sanguíneo a favor del cerebro frente a otros órganos. Por el contrario, la simetría puede sugerir distintas posibilidades como malformaciones o cromosomopatías.

La ecografía Doppler informa sobre las ondas de flujo sanguíneo feto placentario, detectando si existe o no anoxia. Una exploración con doppler anómala indica una deficiencia de flujo uteroplacentario; no obstante, los resultados normales de esta técnica no permiten distinguir si un feto está o no afectado.

Finalmente, las pruebas invasivas, como la amniocentesis nos permite realizar una investigación directa sobre el feto para confirmar o rechazar alguna sospecha diagnóstica, como las cromosomopatías.

- Diagnóstico postnatal

Tal y como comentamos en la introducción, debemos diferenciar principalmente ante un PEG o una talla baja, si el fenotipo es proporcionado (simétrico) o desproporcionado (asimétrico) ya que ello nos llevará a distintos diagnósticos diferenciales (figura 1).

Hay que indicar que la mayoría de los PEG pueden considerarse idiopáticos, pero no debemos entender por esa denominación que no tienen ninguna causa para serlo, ya

que siempre existe una causa prenatal determinante de su hipodesarrollo, sólo que la desconocemos.

El hallazgo de un fenotipo desproporcionado hace pensar que el paciente sea portador de una displasia ósea. Éste es un heterogéneo grupo de alteraciones hereditarias del tejido conectivo, donde el rasgo clínico dominante es el enanismo. Actualmente se conocen más de 300 tipos de estos trastornos, asociados a distintas manifestaciones esqueléticas e incluso no esqueléticas.

Dentro de los proporcionados de origen prenatal, que son los que nos atañen al hablar de PEG, pueden ser debidos a retrasos intrauterinos, comentadas previamente, trastornos sindrómicos o cromosomopatías.

En los trastornos sindrómicos, sus distintos rasgos clínicos característicos nos van a ayudar a distinguir unos de otros.

Dentro de las cromosomopatías, muchas presentan un cierto grado de hipodesarrollo prenatal y un pobre crecimiento durante la infancia con un fallo en el estirón puberal. Dado que la progresión en las técnicas de identificación mediante bandas cromosómicas han permitido ampliar los conocimientos sobre algunas asociaciones dismórficas, todo PEG con rasgos displásicos que no pueda ser catalogado inicialmente requiere un estudio de cariotipo.

A su vez, los genes que codifican la síntesis de GH se han localizado en el brazo largo del cromosoma 17 y los genes que codifican la síntesis del factor liberador de GH (GHRH), en el brazo corto del cromosoma 20. De ahí que algunos déficits congénitos de GH que se manifiestan como PEG, se asocian a deleciones de dichos cromosomas, pudiendo diagnosticarse en el periodo neonatal.

Tratamiento

Tal y como hemos comentado, los PEG son debidos a múltiples causas y el tratamiento deberá estar enfocado a solucionar dicha causa, particular en cada caso, que lo haya provocado.

En general, los niños PEG portadores de una anomalía congénita o deformidad displásica serán tratados según el tipo de defecto.

Los neonatos afectados por una infección requieren un tratamiento especial, con empleo de una terapia específica.

Los PEG con déficit de sustrato requieren a menudo una estrecha vigilancia, con perfusión intravenosa de glucosa, y aquellos con asfixia o síndrome de aspiración necesitarán, entre otras pautas asistenciales, respiración asistida.

El retraso neonatal simple apenas necesita tratamiento específico, a excepción de una optimización de su nutrición y una vigilancia de su frecuente riesgo de hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia.

Tratamiento con Hormona de Crecimiento

La relación entre GH y PEG no aporta datos concluyentes. La GH no parece ejercer un papel específico en el crecimiento fetal, dado que tanto los fetos anencefálicos como los afectados por una agenesia hipofisaria o por un déficit genético, nacen con medidas normales o próximas a la normalidad.

Aunque la mayoría de los PEG no muestran deficiencia clásica de GH, sí pueden presentar alteraciones del eje GH-IGF I. Algunos niños PEG muestran hiposecreción de GH y otros tienen aparentemente resistencia a la GH con hipersecreción de dicha hormona, y que algunos autores han relacionado con su marcada lipolisis.⁷

De una forma u otra, ambos casos se beneficiarían del tratamiento con GH. En general, los datos sobre tratamiento con GH indican que puede existir un incremento de talla final de 1 o más DE.

La indicación de tratamiento con Hormona de Crecimiento en los PEG fue aprobada en el año 2001 en EEUU y en 2003 en Europa. En esta última, el tratamiento con RH-GH está aprobado en aquellos pacientes PEG que a los 4 años no hayan tenido un crecimiento recuperador o “catch up”, y con talla inferior a -2,5 DE (percentil 1) y/o menor de -1 DE ajustada a la talla diana.

La dosis de RH-GH es variable; se recomienda dosificar a 0,035 mg/Kg/día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 0,050 mg/kg/día. Debe administrarse diariamente por la noche, por vía subcutánea. El grado de respuesta depende de la dosis, la edad de inicio del tratamiento y el déficit de talla individual corregido por la talla diana.

Si la velocidad de crecimiento es inferior a 1 DE al cabo de un año de tratamiento, es necesario reevaluarlo y en algunos casos suspender el tratamiento.⁸

Diversos estudios señalan que cuanto más temprana es la edad de inicio del tratamiento, mejores son los resultados en cuanto a talla adulta. Así, si el tratamiento se inicia unos dos años antes del inicio puberal (entre los 7-8 años), ganan un promedio de 1.7-2 DE en talla adulta (lo que correspondería a 12 cm). En cambio, los que inician el tratamiento más tarde (a los 10-12 años) sólo mejoran un 0.6-0.9 DE en talla definitiva (unos 6 cm).

Por otra parte, los niños PEG con mayor talla parenteral responden mejor al tratamiento con RH-GH. Asimismo, en los niños que reciben mayor dosis de RH-GH (67 microgramos/kg/día) la talla adulta se incrementa unos 0.4 DE en comparación con los que reciben la dosis inferior (33microgramos/kg/día).

En relación con los efectos secundarios de la GH y tras la revisión de ciertos ensayos, desde que se autorizó el tratamiento hasta la actualidad, se considera un producto bien tolerado, incluso en dosis altas.

No obstante, existe cierta preocupación e interés por los posibles cambios metabólicos y riesgo de diabetes a largo plazo. Se han realizado varios estudios, entre los cuales destacaremos dos a continuación, donde podemos observar la no asociación entre el tratamiento con GH y el desarrollo de diabetes.

Paradójicamente, además, el riesgo inherente de obesidad y resistencia insulínica parece ser mayor en los PEG con crecimiento recuperador espontáneo que en aquellos que son candidatos a tratamiento con GH.

La DM tipo 2, de desarrollarse, aparecería después de la adolescencia. No obstante, en pacientes en tratamiento con GH es necesario vigilar periódicamente los niveles basales de glucemia e insulina, particularmente en aquellos con riesgo familiar y étnico de DM tipo 2.

Asimismo, otros controles necesarios durante el tratamiento con GH son: la tensión arterial y las siguientes determinaciones analíticas: T4 libre, IGF-I, IGFBP3, glicohemoglobina y lipidograma.

En relación con el riesgo cardiovascular y dislipemia en los PEG, diversos estudios indican que el tratamiento con RH-GH parece reducir los niveles sistólicos elevados, y que los niveles de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad se reducen durante el tratamiento, manteniéndose luego estables.⁷

Entre los años 2003-2011 se realizó un estudio en el Hospital Niño Jesús de Madrid con el objetivo de analizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) durante 3 años, en niños pequeños para la edad gestacional (PEG) sin crecimiento recuperador.

Se estudiaron retrospectivamente los datos antropométricos y analíticos de 52 pacientes PEG tratados con GH (dosis media: 0,035 mg/kg/día), determinando su influencia sobre el crecimiento, composición corporal, maduración ósea, metabolismo de carbohidratos y lípidos, perfil hormona tiroideo y tensión arterial.

El tratamiento con GH determinó un incremento significativo de la velocidad de crecimiento, máximo en los primeros 12 meses de su administración y en niños menores de 5 años de edad. Los niveles de IGF-I aumentaron significativamente, junto con una aceleración de la maduración ósea, permaneciendo ambos dentro de los límites de la normalidad. Se evidenció un aumento progresivo de los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c, insulina basal e índice HOMA (modelo homeostático). Este aumento de la glucemia y la leve resistencia a la insulina, desaparecen al suspender el tratamiento. Se constató una disminución significativa de c-LDL y un aumento de c-HDL. Asimismo, los cocientes colesterol total/c-HDL y c-LDL/c-HDL descendieron de forma significativa.

Con estos datos, se llegó a la conclusión de que el tratamiento con GH, además de promover el crecimiento físico en pacientes PEG, genera una cierta resistencia a la acción de la insulina (dentro de los rangos de normalidad) y una mejoría de los cocientes de riesgo aterogénico a lo largo del seguimiento, tras 3 años de terapia. Aunque por supuesto, sigue siendo necesario un seguimiento durante la edad adulta.²⁷

En otro estudio realizado en 2015, se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con GH durante dos años en pre-adolescente con antecedentes de PEG, que no habían realizado un correcto “catch-up” a los 4 años. El objetivo principal era estudiar los efectos a largo plazo y el posible desarrollo de DM. El segundo objetivo era valorar la eficacia, incidencia y

severidad de los eventos adversos, así como la aparición de anticuerpos RH-GH durante el tratamiento.

En total se estudiaron 278 niños, 249 cumplieron los 2 años de tratamiento. Ninguno desarrolló DM durante el tratamiento, ni se obtuvieron alteraciones en los resultados de los test de tolerancia oral de glucosa. Tampoco hubo alteraciones en el IMC.

En cuanto a los resultados en el crecimiento, se obtuvieron datos objetivos sobre su eficacia, aunque se necesitan más estudios que confirmen estos datos.

Como conclusiones, el tratamiento con GH en PEG fue seguro y eficaz durante dos años de tratamiento, no teniendo mayores efectos en el metabolismo de los carbohidratos ni en el IMC en comparación con el resto de la población.²⁸

Pronóstico

La evolución del PEG va a estar marcada por su morbilidad, considerando ésta tanto para el periodo neonatal como para su evolución a largo plazo.

El pediatra de atención primaria tiene una función fundamental en el seguimiento de los PEG. Anteriormente se han expuesto los principales problemas de este grupo de pacientes. El pediatra debe conocer muy bien estos problemas y sus signos de alarma, realizar una detección precoz y poner las medidas necesarias para su prevención y/o corrección. Éstas incluyen desde la educación sanitaria hasta la derivación a las consultas de subespecialidades pediátricas. Es muy importante que exista una comunicación adecuada entre atención primaria y hospitalaria para optimizar las intervenciones sobre estos niños, máxime cuando se sabe que frecuentemente son aquellos con peor evolución los que más abandonan los programas de seguimiento.

Crecimiento-Nutrición

Se debe controlar el peso, longitud/talla, IMC, perímetro craneal y velocidad de crecimiento, comparando dichos valores con las tablas de referencia. La recuperación ponderoestatural debe ser lenta y progresiva, ya que incrementos rápidos en el peso y la talla en los primeros 3-4 años de vida pueden favorecer la aparición de acumulo de grasa visceral, resistencia a la insulina, DM2 y sus consecuencias cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. Así mismo, habrá que hacer hincapié en la búsqueda de caracteres sexuales secundarios precoces.

Por otra parte, la ganancia de peso insuficiente en este rango de edad, se puede asociar a un peor desarrollo cognitivo.

Se debe favorecer en la medida de lo posible la lactancia materna, al menos durante los 6 primeros meses. En caso de utilización de fórmulas artificiales, individualizar la fórmula a utilizar según la curva de ganancia ponderal. Se recomienda introducir la alimentación complementaria siguiendo el patrón de los niños nacidos con peso adecuado para la edad gestacional. Pasados los 2 primeros años de vida, la dieta debe ser lo más equilibrada y saludable posible.

Se debe monitorizar el crecimiento, pues un 10% de los niños PEG no alcanzarán el crecimiento recuperador a los 2 años, estando indicado en algunos de ellos el tratamiento con RH-GH. Por esto, se deben remitir a los servicios de endocrinología pediátrica todos los niños PEG que a los 4 años tengan una talla por debajo de -2 DE, o antes si el crecimiento no es favorable.

Pubertad

Se debe vigilar la aparición temprana de signos puberales, y remitir a los servicios de endocrinología pediátrica a los niños menores de 10 años en los que aumente el volumen testicular por encima de 4 ml, y a las niñas menores de 9 años con inicio de telarquia, así como también deben ser evaluados los niños menores de 9 años o niñas menores de 8 años en caso de aparición de vello púbico.

Desarrollo Psicomotor

Los niños PEG tienen más riesgo de presentar problemas en el desarrollo neurocognitivo y trastornos de déficit de atención e hiperactividad. Está descrito que el tratamiento con RH-GH puede mejorar estos problemas en el grupo de NR. Se debe hacer, por tanto una vigilancia del desarrollo psicomotor de los niños PEG, prestando especial atención a la función motriz gruesa y fina en los primeros 3 años de vida y al cociente intelectual en los mayores de 3 años. Hay que insistir en la estimulación precoz tanto en la familia, como en centros de atención temprana.

También es importante informar correctamente a los padres sobre las posibilidades evolutivas de sus hijos y la importancia de que acudan con regularidad tanto a su pediatra como a las consultas de seguimiento de las unidades neonatales, para tratar de solucionar puntualmente los problemas que pudieran ir surgiendo.⁸

TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI)

Definición y generalidades

La talla, como ya hemos comentado anteriormente, depende de factores genéticos (sexo, raza o talla de los padres) y ambientales (entre los que tiene gran importancia la nutrición).

La normalidad de una talla debe establecerse no sólo en relación con la edad, el sexo y la etnia de la persona, sino que al ser un rango genético debe analizarse también en su contexto familiar. Habitualmente, se compara la expectativa de talla adulta de un individuo con su talla diana o talla genética.

La talla diana o genética es la talla que cabría esperar para el hijo de una determinada pareja, asumiendo que el proceso de herencia ha sido normal y que los factores ambientales han influido de forma similar en ambas generaciones. El método propuesto por Tanner es el más empleado:

– Niños: $(\text{talla padre} + \text{talla madre}) / 2 + 6,5 \text{ cm.}$

– Niñas: $(\text{talla padre} + \text{talla madre}) / 2 - 6,5 \text{ cm.}$

También es necesario tener en cuenta, que el crecimiento es un proceso dinámico y, por lo tanto, hay que considerar el ritmo o velocidad de crecimiento para valorarlo y no quedarnos con un solo dato en un momento determinado.

La velocidad de crecimiento (VC) se expresa en cm/año y se aplica a la edad intermedia entre las edades en que se realizó la observación. El tiempo transcurrido entre las dos mediciones debe ser calculado con exactitud (intervalo decimal), extrapolando el crecimiento obtenido a un año, mediante una regla de tres. El intervalo ideal de observación es de un año (entre 0,88- 1,12 años) y en ningún caso inferior a 6 meses; ya que, el error se incrementaría como resultado de las grandes fluctuaciones que, en períodos más cortos de tiempo, puede experimentar el ritmo de crecimiento. El ejemplo más conocido serían las variaciones estacionales, con mayor crecimiento, en la mayoría de los niños, en primavera y verano.

Por ello, la interpretación de una VC aislada, como normal o patológica, puede ser difícil debido a su naturaleza cíclica.

El crecimiento de la especie humana se caracteriza por presentar dos períodos de crecimiento rápido, con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por un período de crecimiento estable. El primero de estos períodos de crecimiento acelerado corresponde al fetal y los primeros meses de vida extrauterina y el segundo, al estirón puberal (componente puberal). Entre ambos la velocidad de crecimiento es constante, observándose alrededor de los 7 años un ligero incremento que coincide con la adrenarquia.²⁹

Estas dificultades metodológicas son las responsables de que no sea posible establecer un punto de corte, que discrimine de forma nítida entre tallas normales y patológicas, y de que no exista un consenso internacional que establezca con claridad el concepto de talla baja.

Si en la práctica clínica nos encontramos ante un niño con talla baja, es necesario realizar un estudio completo para poder determinar el motivo de dicha talla. Sin embargo, en numerosas ocasiones después de haber realizado una correcta exploración y las pruebas complementarias pertinentes, nos encontramos ante una talla baja de la que desconocemos su etiología y la clasificamos como TBI.³⁰

La TBI agrupa a un conjunto de entidades clínicas de etiología diversa que tienen como denominador común el retraso del crecimiento y la talla baja armónica.

La TBI implica una talla inferior a -2 DE respecto a la población referencia de la misma edad, sexo y estadio de desarrollo puberal, después de haber excluido enfermedades sistémicas, malnutrición y enfermedades genéticas y endocrinas³¹.

Por lo tanto, los pacientes clasificados como TBI deben tener el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea.

Los niños con TBI comparados con niños de talla normal suelen presentar una talla al nacer más baja, disminución gradual de la velocidad de crecimiento en la infancia, pubertad más tardía y una talla final adulta espontánea alrededor de -1,5 DS (varones 164,8 cm y en mujeres 152,7 cm en promedio).³²

En 2007 y tras la reunión de diversos grupos internacionales como la GHRS (Growth Hormone Research Society), PES (Pediatric Endocrine Society) y ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology), se introdujo dentro de la definición de TBI aquellos pacientes que también presentaban RCCD.

Sin embargo, los pacientes con RCCD suelen alcanzar una talla final normal, y se manejan de forma diferente a lo propuesto en pacientes con TBI. Por ello, en la última revisión realizada en 2011 por el Grupo Español de Consenso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), se excluye esta entidad del concepto de TBI.

Actualmente, dentro de la TBI se reconocen dos categorías:³¹

- TBI con componente familiar (TBF): Si uno o más progenitores presentan talla baja.
- TBI sin componente familiar: Si no hay ningún caso, por ninguna rama familiar, de talla baja.

Epidemiología

La talla baja es uno de los motivos de consulta más comunes en Endocrinología.

Parece tener un predominio masculino, aunque es posible que exista un sesgo de valoración que favorezca el estudio de más niños que niñas.

Los estudios fármaco-epidemiológicos Pfizer International Growth Database (KIGS) y The National Cooperative Growth Study (NCGS), mostraron que el 9,1% del total de 57.968

pacientes y el 17% del total de 47.223 pacientes, respectivamente, incluidos en ellos fueron catalogados como TBI.

En nuestro país, un estudio reciente realizado en 21 centros de Endocrinología Pediátrica y en el que se evaluaron de forma consecutiva 363 pacientes que consultaban por talla baja, mostró que en el 26,2% de los sujetos, el diagnóstico fue de TBI y que en el 75,8% las causas de talla baja, correspondían a otras etiologías.

De cualquier forma, dada la dificultad para definir el concepto de TBI, indicar su prevalencia es muy difícil, pues siempre habrá sesgos en función de los criterios diagnósticos utilizados.³³

Diagnóstico

Como ya hemos comentado anteriormente, es un diagnóstico de exclusión, después de haber realizado correctamente una anamnesis, exploración clínica minuciosa y haber llevado a cabo las pruebas complementarias pertinentes.

Anamnesis

Antecedentes familiares:

- Tallas de los padres, edad de la 30enarquía de la madre, afeitado o cambio de voz en el padre.
- Existencia de tallas bajas o altas en los abuelos y tíos, así como retraso o adelanto de la pubertad.
- Características somáticas de los padres como cortedad de extremidades, un segmento inferior especialmente corto, hábito corporal robusto, deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con subluxación dorsal del extremo distal del cúbito, que se asocia a anomalías del gen SHOX), entre otras.

Antecedentes personales:

- Embarazo, edad gestacional, si el parto fue normal o presentó asfixia perinatal, el peso y la talla neonatal para descartar retraso de crecimiento intrauterino.
- La velocidad de crecimiento es un parámetro básico, se debe documentar siempre que sea posible y si no, se debe esperar 6 meses a valorarla antes de iniciar el estudio.

Exploración

La exploración física, permite clasificar la talla baja en armónica o disarmónica, especialmente relacionada esta última, con las displasias óseas y los síndromes dismórficos.

El peso, la talla, el perímetro craneal y la velocidad de crecimiento sirven para valorar el crecimiento.

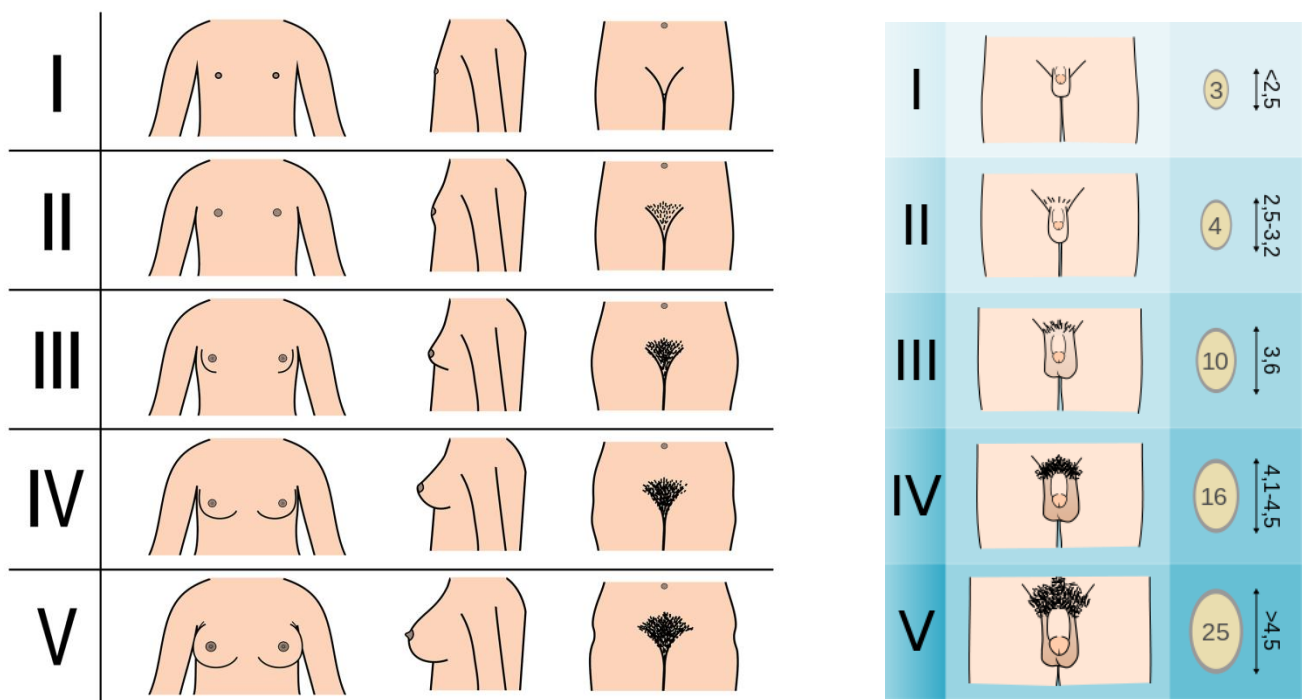
La relación peso/talla, los pliegues cutáneos y el perímetro de cintura valoran el estado de nutrición.

Los niños de 0 a 2 años deben medirse en decúbito supino (longitud) y a partir de esta edad de pie (talla), ya que es así como se han establecido las tablas de referencia.

Otro aspecto que hay que valorar es la maduración, es decir, el conjunto de cambios que presenta un individuo durante su infancia y adolescencia hasta alcanzar el máximo potencial de crecimiento y desarrollo. Los indicadores más usados para valorar el estado madurativo son, la aparición y evolución de los caracteres sexuales secundarios y la maduración esquelética.

- **Estadios de Tanner:** En las niñas se valoran las mamas y el vello pubiano. En los niños el aspecto global de los genitales externos, el vello pubiano y el volumen testicular. El inicio de la pubertad en las niñas viene marcado por la aparición del botón mamario y en los niños por el aumento de volumen testicular (> 4 cc). La aparición aislada de vello pubiano no es un indicio de inicio de la pubertad.

Figura 9



- **Maduración esquelética (edad ósea):** El grado de osificación se presenta como un indicador relativamente preciso para medir la edad fisiológica. La zona anatómica más empleada es la mano (mano izquierda por consenso internacional) por las siguientes razones: fácil accesibilidad, escasa radiación y la existencia de un amplio número de huesos en una pequeña zona corporal.²⁹

Pruebas complementarias

Tabla 4 Pruebas complementarias a realizar³⁰

Prueba	Patología por descartar
Hemograma, Metabolismo del Hierro Bioquímica básica incluyendo ionograma	Anemia; infecciones Enfermedades renales; enfermedades del metabolismo fosfocálcico
Equilibrio ácido-base	Acidosis tubular renal
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomio. IgA total	Enfermedad celiaca y otros tipos de malabsorción
TSH, T4L	Hipotiroidismo
Orina: pH, densidad, glucosa, proteínas	Enfermedad renal
Cortisol libre en orina (si obesidad presente)	Síndrome de Cushing
Eje GH-IGF-I-proteínas de transporte (IGFBP-3, ALS) ^a	Deficiencia de GH Resistencia periférica al mecanismo de acción de la GH (receptor GH, vías de señalización intracelular, IGF-I, receptor IGF-I, ALS)
Estudios genético-moleculares	Síndrome de Turner en niñas (cariotipo) Síndrome Noonan Mutaciones gen <i>SHOX</i>
Radiografía de mano y muñeca izquierda	Maduración ósea
Serie ósea (sólo en caso de encontrar en la exploración auxológica desproporción en los segmentos corporales y en los que tienen una talla muy baja con respecto a la talla parental)	Displasias óseas
RM cerebral (en niños sin clínica de patología intracraneal o defectos de línea media no hay indicación para su realización. Se realizará sólo si el estudio auxológico y las pruebas bioquímicas sugieren alteración del eje GH-IGF-1)	Hipopituitarismo

GH: hormona de crecimiento. IGF-I: *insulin-like growth factor-I*. IGFBP-3: *IGF-binding protein-3*. RM: resonancia magnética. T4L: tiroxina libre. TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a Ante la presencia de alteraciones se debe completar el estudio del eje GH-IGF-I con pruebas de estimulación de GH y el test de generación de IGF-I.

Tabla 5 Criterios diagnósticos de TBI³⁰

1. Talla inferior a -2 DE de la correspondiente a sujetos de la misma edad, sexo y grado de desarrollo puberal junto a expectativas de que la talla adulta sea también baja (inferior a -2 DE).
2. Longitud y peso al nacimiento normales para la edad gestacional
3. Proporciones corporales normales sin evidencias de alteraciones esqueléticas
4. Ausencia de anomalías fenotípicas y rasgos dismórficos que sugieran cromosomopatías
5. Funciones gastrointestinal, hepática, cardíaca, pulmonar y renal normales
6. Ausencia de problemas nutricionales
7. Ausencia de trastornos psico-afectivos graves
8. Ausencia de alteraciones metabólicas
9. Función endocrinológica normal incluyendo la secreción de GH
10. Exclusión de los casos sospechosos de RCCD
11. Exclusión del síndrome de Turner en las niñas
12. Exclusión del síndrome de Noonan
13. Exclusión de mutaciones en el gen *SHOX*
14. Exclusión de mutaciones en genes relacionados con el mecanismo de acción periférica de la GH (receptor de GH, vías de señalización intracelular, IGF-I, receptor IGF-I, ALS)

Tratamiento

Por definición, los niños con TBI tendrán una talla adulta desfavorable en ausencia de tratamiento. Sin embargo, antes de instaurar cualquier tipo de tratamiento para la TBI se deben tener claro los objetivos que se pretenden conseguir, valorando los riesgos y beneficios que aportará a la vida del niño.

El objetivo del tratamiento es alcanzar un crecimiento adecuado durante la infancia y una talla normal en la edad adulta, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y los posibles efectos secundarios.

Debido a la falta de estudios concluyentes sobre su eficacia y seguridad, no se debe recomendar el tratamiento de manera generalizada, sin valorar previamente el riesgo-beneficio de instaurarlo.

A continuación vamos a comentar las distintas alternativas de tratamiento de las que disponemos hasta la fecha actual.³⁰

Hormona de crecimiento

La GH está siendo utilizada desde hace más de 50 años (la molécula recombinante desde 1985) en el tratamiento de los trastornos del crecimiento secundarios a una gran variedad de patologías: déficit de GH, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, niños nacidos pequeños para su edad gestacional sin recuperación postnatal de la talla a los 4 años de edad, síndrome de Prader-Willi y defectos moleculares del gen SHOX.

El tratamiento con GH para la TBI está aprobado en EEUU pero no en Europa. En EEUU fue aprobada para su utilización en el 2003 con las siguientes indicaciones:

- Talla -2.5 DE (< P1.2)
- Dosis de GH entre 43 y 53 mcg/kg/día
- Si la respuesta al tratamiento se considera inadecuada (ganancia < 0.3 DE el primer año) se puede aumentar la dosis de GH

El consenso internacional del año 2007 recomienda esta terapia en niños con TBI y talla entre -2 y -3 DE, con una edad óptima de inicio de tratamiento a partir de los 5 años de edad y preferiblemente antes del inicio de la pubertad.

Los criterios de eficacia del tratamiento con GH en estos niños son los siguientes:

- Aumento de la talla en el primer año de más de 0.3 DE.
- Aumento de la velocidad de crecimiento el primer año de más de 3cm/año (o velocidad de crecimiento superior a 1 DE).

Durante el tratamiento de GH además de un seguimiento clínico, es necesario medir la IGF1 anualmente para poder ajustar la dosis, de manera que el crecimiento sea el adecuado, con valores de IGF-1 < 2 DE³¹⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

Los resultados del tratamiento con GH son variables, dependiendo de la población de niños estudiada. Además, pocos son los estudios realizados hasta la fecha sobre este asunto. En la siguiente tabla detallamos las tres revisiones sistemáticas realizadas hasta la fecha.³¹

Fuente	Base de datos	Tipos de estudios	Resultados
Finkelstein et al, Metanálisis 2002	Medline (1985-2000)	<p>10 ensayos controlados (434 niños)</p> <p>28 ensayos no controlados (655 niños)</p>	<p>Ensayos controlados: La talla adulta en pacientes tratados con GH fue superior a la de los pacientes controles en 0.84 DE.</p> <p>Ensayos no controlados: La talla adulta superó el pronóstico en 0.56 DE.</p> <p>La ganancia prevista de talla adulta es de 4-6 cm (rango 2.3-8.7 cm)</p>
Bryant et al, 2007	<p>Cochrane Library volumen 4,2005</p> <p>Medline (Ovid:1981-12/2005)</p> <p>Pubmed, Science Citation Index, Biosis National Research</p> <p>Register, Current Controlled Trials.</p>	10 ensayos aleatorizados (741 niños).	<p>La talla adulta en pacientes tratados con GH fue superior a la de los pacientes control en 7.5 cm (n=16) y en 3.7 cm (n=68) (IC 95% de 0.86 A 6.54 cm)</p>
Deodati y Cianfarani 2011	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trial</p> <p>Medline</p> <p>Referencias bibliográficas de todos los artículos encontrados que describan ensayos hasta abril 2010</p>	<p>3 ensayos aleatorizados (115 niños) con datos de talla adulta</p> <p>7 ensayos no aleatorizados (477 niños) con datos de talla adulta.</p>	<p>Ensayos aleatorizados: La talla adulta en pacientes tratados con GH fue superior a la de los pacientes controles en 0.65 DE (alrededor de unos 4cm) con incremento medio de talla de 1.2 DE vs 0.34 DE.</p> <p>Ensayos no aleatorizados: la talla adulta en pacientes tratados con GH fue superior a la de los pacientes controles en 0.45 DE (3cm)</p>

Tal y como podemos observar en los datos proporcionados, la ganancia de talla adulta en pacientes con TBI tratados con GH es tan solo moderada (alrededor de unos 4cm) y con una gran variabilidad individual.

Los datos indican que el tratamiento con GH ha sido, a diversas dosis, eficaz para promover el crecimiento y conseguir una talla adulta superior a la esperada, si hubiesen permanecido sin tratamiento. Sin embargo, un análisis más minucioso revela una amplia dispersión de los resultados, y que hay pacientes buenos y malos respondedores, e incluso pacientes que no han respondido al tratamiento. Estos datos confirman la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica del grupo de pacientes incluidos bajo la denominación de TBI. Por ello, se sugiere que, una vez iniciado el tratamiento, éste sólo se continúe si se cumplen los criterios de eficacia comentados anteriormente.

Dentro de la variabilidad individual, hay estudios respecto a factores comunes relacionados con la mejor respuesta al tratamiento con GH, entre los que destacan los siguientes:

- Mayor peso y talla al nacer
- Menor edad al inicio del tratamiento: estudios han demostrado una mejor respuesta a la GH en niños con esta característica.
Se plantea como período óptimo para el inicio del tratamiento desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad.
- Menor talla, menor velocidad de crecimiento, menor edad ósea, y menor IGF1 al inicio del tratamiento.
- Padres de talla normal.
- Mayor dosis de la GH: Se ha reportado una ganancia estatural promedio de 0,5 a 0,7 DE (3,5- 5 cm) con una dosis de 0,033 mg/Kg/día vs una ganancia adicional de 0,3 a 0,5 DE con una dosis de 0,050-0,067 mg/Kg/día.
- Niveles de IGF1 alrededor de + 2 DE durante el tratamiento.

Por el contrario, las características del niño mal respondedor al tratamiento son las siguientes:

- Velocidad de crecimiento normal al inicio del tratamiento.
- Edad ósea acorde a la edad cronológica.
- Índice de masa corporal bajo.
- TBF
- Etapa puberal.

Para esclarecer éstas y otras lagunas, en relación al momento óptimo de inicio de tratamiento y la dosis a utilizar, son necesarios estudios longitudinales iniciados en edades prepuberales y que se continúen hasta alcanzar la talla adulta.

Para finalizar, los datos de los que disponemos actualmente parecen indicar que la utilización de GH en el tratamiento de la TBI sería segura y eficaz, aunque existe una amplia variabilidad en la respuesta individual. Este tratamiento deberá evaluarse semestralmente y únicamente estaría indicado en los pacientes en los que existiese una buena respuesta auxológica con ausencia de efectos secundarios.³⁰

IGF-1 recombinante

El tratamiento con IGF-1 está aprobado en EEUU y en Europa para los casos de deficiencia de IGF-1 con secreción normal o elevada de GH (alteraciones en el gen del receptor de GH, de las vías de señalización intracelular del receptor de GH y alteraciones del gen de IGF-1, además de los casos de delección del gen GH1 que hayan desarrollado anticuerpos contra la GH).

En niños con TBI que no han respondido al tratamiento con GH, el IGF-1 podría ser una opción terapéutica, pero su eficacia y seguridad no ha sido demostrada aún para este grupo de pacientes.³¹⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶

Inhibidores de la aromatasa

Estudios experimentales y en humanos han demostrado que los estrógenos en ambos sexos son un importante factor regulador de la fusión epifisaria. La utilización terapéutica de inhibidores de la actividad aromatasa al disminuir la síntesis de estradiol conllevaría una fusión más tardía de las epífisis, prolongaría la ganancia de talla y resultaría en una talla adulta incrementada. Es con esta idea, que se han considerado los inhibidores de la aromatasa, en el tratamiento de la TBI en varones.

Si bien, tomados en conjunto, los estudios llevados a cabo con los inhibidores de la aromatasa indicarían un efecto beneficioso sobre la talla, sólo un estudio ha seguido pacientes hasta la talla adulta. Además estos estudios tienen limitaciones, ya que todos los datos provienen de varones, sólo han sido estudiados un número limitado de sujetos y sólo tres estudios fueron aleatorios doble ciegos con controles.

En cuanto a la seguridad, preocupan los efectos potenciales sobre la mineralización ósea, la espermatogénesis y la motilidad espermática, el metabolismo de los lípidos y de carbohidratos y la función suprarrenal.

Por todo ello, su uso debe considerarse como experimental hasta la publicación de estudios amplios y a largo plazo.³⁰

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH)

La monoterapia con aGnRH en ambos sexos no ha aportado resultados significativos y no se recomienda en el tratamiento de la TBI. Los efectos adversos, entre los que destacan sus efectos sobre la densidad ósea y los posibles efectos psicológicos asociados al retraso de la pubertad, son uno de los principales factores limitantes de esta terapia.

Aunque los resultados de diferentes estudios son controvertidos, la combinación terapéutica de aGnRH con GH podría tener un valor potencial para mejorar la talla adulta, en este grupo de pacientes, siempre y cuando sean utilizados un mínimo de 3 años.³⁰

Esteroides anabólicos

Esta opción encuentra su utilidad en niños con RCCP en los que mejoraría su velocidad de crecimiento, mejorando su función psicosocial. No obstante el uso de esteroides anabólicos no cambia la talla adulta final.

Tanto la oxandrolona como la testosterona son alternativas terapéuticas en estos casos, pero siempre a dosis bajas y en periodos de tiempo cortos, para evitar la aceleración significativa de la edad ósea y afectar negativamente al pronóstico de talla adulta³¹⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

Apoyo psicológico

La talla baja es un problema que preocupa a los pacientes, sobre todo a niños prepuberales o adolescentes, por ser un periodo especialmente vulnerable.

Cuando se realizan estudios retrospectivos a adultos con antecedentes de talla baja, aunque esta preocupación fuera transitoria, puede observarse un impacto positivo del tratamiento sobre ella.

La evaluación y el apoyo psicológico en los niños afectados psicológicamente por la talla baja son fundamentales, tanto para evitar falsas expectativas, como para ayudarlos a mejorar su adaptación psicosocial al medio.³⁰

EL GEN SHOX

Definición y generalidades

En los últimos años, varios estudios establecieron a las alteraciones del gen SHOX como causa principal y responsable de la talla baja.

Varios genes han sido involucrados en el crecimiento. En particular, los que afectan a los cromosomas sexuales humanos X e Y, de los que se han definido tres locus con implicación en la estatura: dos locus en PAR 1 correspondiente a Xp22.3 e Yp11.3, donde se localiza el gen SHOX, considerado el gen principal y determinante de la talla y, el tercero, reconocido como locus GCY en Yq11.21, donde se localiza otro gen responsable del control del crecimiento.³⁷

El gen SHOX está compuesto por 7 exones y produce 2 transcritos de 292 (SHOXa) y 225 (SHOXb) aminoácidos respectivamente. Se cree que el SHOXb actuaría modulando negativamente la expresión del SHOXa.

El gen SHOX, codifica un factor de transmisión, expresado durante la vida fetal, fundamentalmente en los miembros en desarrollo (cubito, radio, muñeca y huesos equivalentes de las piernas), así como primero y segundo arcos faríngeos. Estudios recientes demuestran que SHOXa se expresa, aunque a bajo nivel, en múltiples tejidos como músculo esquelético, cardíaco y fibroblastos de médula ósea.³⁸

En individuos normales, el gen SHOX está presente en dos copias homólogas en ambos cromosomas X e Y. Los genes localizados en PAR1 escapan a la X-inactivación, por lo que la expresión de ambas copias es esencial para un nivel normal de actividad del SHOX.

Una alteración en copia simple, ya sea por mutación puntual, delección o reordenamiento cromosómico, resulta en una haploinsuficiencia, es decir, una disminución de la dosis normal del producto del gen SHOX. Contrariamente, el aumento del número de copias del SHOX visto en pacientes 47, XXX, 47, XXY, 47, XYY o en aquéllos con reordenamiento cromosómico y duplicación de PAR1, dan sobreexpresión y talla más alta de la observada en individuos normales. Esto estaría indicando que la talla tiene una relación directa con el número de copias y con la dosis del gen SHOX.

La función exacta del SHOX todavía no se conoce con exactitud. Los estudios sugieren que el SHOX actúa como represor de la diferenciación de los condrocitos, retardando la fusión de los cartílagos de crecimiento. La haploinsuficiencia del SHOX resultaría así en una diferenciación prematura de los condrocitos, acelerando la fusión del cartílago epifisario y desencadenando una detención prematura del crecimiento.

En la actualidad, numerosos estudios han dado evidencia de que la haploinsuficiencia del SHOX no sólo está involucrada con la talla baja, sino también con anomalías esqueléticas y otras condiciones clínicas que incluyen: a) talla baja idiopática (TBI); b) el Síndrome de Turner (ST); c) la discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) y d) displasias esqueléticas graves como la mesómelia de Langer³⁷.

Epidemiología

En el 1-14% de niños con talla baja idiopática, han sido identificadas mutaciones en el gen SHOX, convirtiéndose las alteraciones de este gen, en la principal causa monogénica de talla baja.

En cuanto al Síndrome de Turner, se considera que la haploinsuficiencia del gen SHOX podría ser la responsable de dos tercios de la talla baja.

En el síndrome de Leri- Weill, las mutaciones o deleciones del SHOX se encuentran en el 77% (56-100%) de los individuos.

La mayoría de las mutaciones encontradas, son deleciones totales o parciales, siendo la mayoría de ellas transmitidas por el alelo paterno debido a la alta tasa de recombinación durante el proceso de meiosis.³⁸

En un estudio realizado recientemente (2016) en Japón, se han demostrado estas alteraciones citogenéticas también en pacientes de raza asiática y no únicamente en Europa.³⁹

Clínica

En el aspecto clínico, teniendo en cuenta los órganos diana de expresión del gen SHOX, los rasgos más característicos de su haploinsuficiencia son:

- Acortamiento mesomélico de las extremidades, que determina la talla baja (acortamiento de antebrazos y parte inferior de las piernas).
- Deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con subluxación del extremo distal del cubito y triangulización del carpo) y cubito valgo³⁸. Esto distorsiona la arquitectura de la muñeca, que causa subluxación de la articulación radial/cubital, y deformación piramidal en cuña de los huesos carpianos. Se observa en un 74% de los casos de LW en el 7.5% de las ST y como signo clínico aislado en pacientes con talla baja.⁴⁰



Figuras 10 y 11⁴⁰



- Acortamiento de metacarpianos y/o metatarsianos.
- Otras alteraciones como paladar ojival, micrognatia o alteraciones de cuello y orejas.

En el aspecto radiológico, además de las alteraciones anteriormente citadas, podemos observar una acentuación de la estructura trabecular ósea, radiolucencia de los extremos distales de huesos de antebrazo y piernas, así como aumento de la distancia radio-cubital.³⁸

Figura 12³⁸



Figura 1. Aspecto musculoso con discreto acortamiento mesomélico de extremidades.

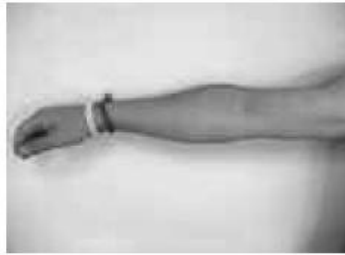


Figura 2. Antebrazo incurvado.



Figura 3. Radio incurvado.



Figura 4. Acortamiento 4º metacarpiano. Subluxación distal de cúbito.

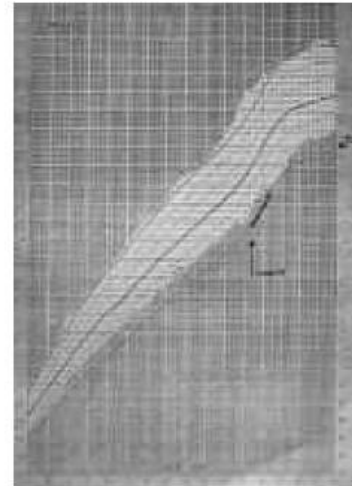


Figura 5. Curva de crecimiento.

Algunos de estos hallazgos radiológicos son muy sutiles, y necesitan de una amplia experiencia para valorarlos con exactitud.

El espectro clínico abarca desde formas muy severas de talla baja desproporcionada, a formas muy leves de talla normal o baja, armónica o disarmónica. Así, en lo que se refiere a la talla adulta, ésta es de, aproximadamente, 145 cm en mujeres y 155 cm en varones, si bien alrededor del 50 % de los pacientes muestran una talla en los límites de la normalidad.⁴⁰

Esta variabilidad de fenotipos, no guarda relación con el genotipo, pudiendo existir la misma lesión genotípica en dos individuos, pero una marcada diferencia fenotípica entre ellos. Habitualmente, las manifestaciones esqueléticas son más severas en las mujeres, acentuándose durante la pubertad (probablemente por el efecto acelerador de la maduración ósea de los estrógenos). De hecho, el fenotipo habitual de los niños, en general, y de las niñas prepúberes, es el de Talla Baja Idiopática, mientras que el de las niñas púberes es más el de Leri-Weill.³⁸

Variabilidad fenotípica

Las mutaciones o deleciones en homocigosis o heterocigosis del gen SHOX son excepcionales y serían responsables de una forma severa de osteocondrodisplasia, denominada displasia mesomélica de Langer, caracterizada por enanismo severo, con talla a -6 SDS de media, que cursa con aplasia de cúbito y peroné, entre otras alteraciones.

Por el contrario, las mutaciones o deleciones en heterocigosis (heredadas con carácter pseudoautosómico dominante) en SHOX/ PAR1, serían responsables de los casos de discondrosteosis de Leri-Weill, así como de alrededor de 2-5% de las tallas aparentemente armónicas, consideradas a priori como TBI.

También, algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner serían atribuibles a la haploinsuficiencia del SHOX.⁴⁰

Actualmente se han realizado algunos estudios, en los que parece observarse una relación entre ciertas alteraciones en las zonas potenciadoras o “enhancers” del gen SHOX y una forma leve de afectación sistémica.

En genética, un “enhancer” (potenciador) o amplificador, es una corta región del ADN eucariota, que puede unirse con proteínas (factores de transcripción) para aumentar los niveles de transcripción de genes en un grupo concreto de éstos. Un “enhancer” no tiene por qué estar localizado cerca de los genes sobre los que actúa, ni siquiera en el mismo cromosoma.

Aunque se necesitan más estudios que confirmen dicha teoría, se sugiere que todos aquellos casos en los que se sospeche de una alteración del gen SHOX, deberían ser estudiados a su vez acerca de esta región “enhancer”.⁴¹⁻⁴²

- Discondrosteosis de Leri-Weill (SLW)

Displasia ósea de herencia autosómica dominante que afecta aproximadamente a 1/2.000 individuos, con predominio en mujeres y que se caracteriza por talla baja desproporcionada (no siempre evidente en la simple observación clínica, por lo que puede ser necesario medir los segmentos corporales para su reconocimiento), con acortamiento mesomélico de los miembros, cubitus valgus, paladar ojival, y asociando como característica específica la deformidad de Madelung.³⁸

También podemos encontrar un 4º metacarpiano corto. A nivel de miembros inferiores, se puede ver una incurvación de las piernas, e hipertrofia muscular significativa de las pantorrillas.

En el SLW existe una deficiencia del gen SHOX aislada (a diferencia del síndrome de Turner, por ejemplo, en la que se ven afectados otros genes, además del SHOX) y sus manifestaciones están confinadas al esqueleto, sin evidenciarse linfedema, defecto cardíaco u otras características no esqueléticas.⁴³

La expresión fenotípica es variable, siendo la talla baja un hallazgo habitual, aunque hasta en el 50% de los pacientes puede encontrarse en los límites de la normalidad.

Diversos estudios, observaron que, tanto al nacimiento como a lo largo de la infancia, existía una pérdida de talla de -2,1 DS, siendo al final del crecimiento de -2,4 DS (14,4 cm) en mujeres y de -0,8 DS (5,3 cm) en varones. La presencia de altura normal durante la infancia en hijos de afectos, no asegura que vaya a tener una talla normal en la edad adulta, dado que las manifestaciones pueden hacerse evidentes en el periodo puberal.

- TBI

Es difícil establecer un dato acerca de los casos en los que el gen SHOX es el responsable de la TBI. A continuación vamos a comentar algunos de los datos proporcionados por distintos estudios realizados en los últimos años.

En general, las mutaciones en el gen SHOX han sido identificados en el 1-14% de niños con TBI.³⁸

Estudiando únicamente, los casos en los que sólo se han analizado el gen SHOX, y no la región reguladora de PAR1, supondría una prevalencia de, al menos, 1:2000 niños. Bien es cierto que, muchos de los niños catalogados inicialmente como de TBI, examinados retrospectivamente, presentaban algunas anomalías dismórficas sugerentes de SLW.⁴⁰

Estudios moleculares realizados en el 2007, en una población muy seleccionada de niños con TBI, observaron un aumento en la frecuencia de alteraciones del SHOX llegando éstas hasta un 22%.⁴⁴

En otro estudio reciente que incluía 1.534 niños con TBI, encontraron una frecuencia de mutaciones del 2,2%. No se observaron diferencias en cuanto a la desviación de la talla (-2,6 DE) entre los portadores de alteración del gen SHOX y los no portadores, pero sí en la existencia de algún rasgo fenotípico en los portadores de la alteración, cuando el estudio del paciente era exhaustivo.³⁸

- Síndrome de Turner (ST)

Se caracteriza por una monosomía completa o parcial de uno de los cromosomas sexuales, principalmente del X. Presenta una alta letalidad embrionaria; sin embargo, 1:2500 de mujeres nacidas vivas son diagnosticadas con este desorden genético.

El 99 % de las concepciones con cariotipo 45X0 se pierden, como abortos espontáneos y el 1% de las que llegan a término, presentan grados variables de expresión.

El fenotipo clásico se manifiesta por talla baja (debajo del percentil 3), insuficiencia ovárica y malformaciones somáticas. La expresión reducida de SHOX en el primer y segundo arco faríngeo, es la base para los hallazgos clínicos de paladar ojival y micrognatia.

En los primeros años de vida, la talla de las niñas con ST desciende progresivamente por debajo del patrón normal, que se acentúa, a partir de los 5-6 años de edad cronológica.

Este síndrome también se caracteriza por una variedad de malformaciones esqueléticas, mayores y menores, de las cuales 35-60% corresponden al cuarto metacarpiano corto, cúbito valgo, genu valgum, paladar alto, escoliosis y micrognatia. La deformidad de Madelung y el significativo acortamiento mesomélico de miembros, característico de la DLW ocurre menos frecuentemente en el ST. Anomalías cardíacas, renales, neurológicas, linfáticas y endocrinológicas pueden estar presentes en grados variables.³⁷

- Displasia mesomélica de Langer (DML)

Corresponde a la deficiencia en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen SHOX, la forma más severa de insuficiencia del gen, dando un fenotipo de hipocrecimiento mesomélico muy severo, con hipoplasia o aplasia de cúbito y peroné, que suele ser más intenso en piernas que en antebrazos.

La facies suele ser normal salvo que asocie hipoplasia mandibular (hallazgo no constante) e inteligencia habitualmente sin alteraciones. No se han descrito alteraciones viscerales y sí un caso asociado a disgenesia gonadal mixta.

Los padres, en general, tienen talla baja y rasgos clínicos y radiológicos de discondrosteosis de Leri-Weill.³⁸

Diagnóstico

Varias metodologías permiten detectar alteraciones del SHOX. Entre ellas destacan técnicas de citogenética, técnicas de citogenética molecular y técnicas de biología molecular.

¿Quién debe someterse a las pruebas?

En un estudio realizado en 2010, en el que se seleccionaron a varios niños para realizarles la prueba del gen SHOX, se observó que, en aquellos pacientes que tenían un acortamiento de extremidades, o alguno de los signos característicos de esta alteración genética, se correspondía con un alto porcentaje de positivos. Sin embargo, un pequeño porcentaje de niños menores de 8 años sin ningún tipo de clínica o alteración radiológica, también presentaron alteración del gen SHOX.

Por ello, parece justificado, someter al estudio a aquellos niños en los que observemos disimetrías en sus medidas corporales, pero sin dejar al margen a aquellos niños con talla baja que desconocemos su etiología y que, aparentemente, carecen de signos clínicos o radiológicos.⁴⁵

A nivel general, debe considerarse la realización de pruebas para SHOX en niños con cualquiera de las siguientes situaciones clínicas, especialmente si se dan en combinación:

- Diagnóstico clínico o historia familiar de SLW o deformidad de Madelung en muñecas.

- Talla baja desproporcionada (miembros más cortos que el tronco).
- Incurvación o acortamiento de antebrazos o piernas (puede ser muy sutil).
- Paladar ojival, cubitus valgus, 4º metacarpiano corto u otra característica esquelética de ST/SLW.
- Hipertrofia muscular de las pantorrillas.
- IMC aumentado.
- Signo radiológico, tal como deformación triangular de epífisis radial o radiolucidez radial.⁴⁰
- Niños con talla baja que presenten bajo peso al nacer (pero dentro de los límites normales bajos)
- Pacientes con talla durante la infancia en los límites inferiores (-2,2 y -2,1 SDS en las niñas y niños, respectivamente)
- Pacientes con predicción de talla final por debajo de los límites normales (-2,84 y -2,36 SDS en niñas y niños, respectivamente)
- Niños con talla baja e historia familiar de talla baja en al menos uno de los progenitores.⁴⁶

Como hemos comentado anteriormente, la gran variedad fenotípica de la deficiencia de SHOX hace que, a veces, sea difícil la decisión de la realización de esta prueba genética, muy costosa. Para ayudar a la selección de las personas candidatas al estudio genético, se propuso un sistema pragmático de puntuación basado en las medidas antropométricas y los hallazgos clínicos en más de 1600 niños, 55 diagnosticados de LWS y 1534 de TBI, donde se analizó la existencia de haploinsuficiencia de SHOX, desarrollando un “score” de puntuación para identificar, en el periodo prepuberal, aquellos sujetos con mayor riesgo de presentar esta alteración.

Tabla 7³⁸

Niños y niñas prepúberes		
Ítems	Criterio	Puntuación
Relación Braza/Talla	< 96,5%	2
Relación Talla sentado/Talla	> 55,5%	2
IMC	> P 50	4
Cúbito valgo	SI	2
Antebrazo corto	SI	3
Incurvación de antebrazo	SI	3
Aparente hipertrofia muscular	SI	3
Luxación del cúbito en el codo	SI	5
Total		24

ESTUDIAR SI PUNTUACIÓN > 4-7

Como vemos en el sistema de puntuación, se valoran mucho las proporciones corporales, de forma que sería de utilidad disponer de la medida de la envergadura del niño/a (distancia entre los extremos de los dedos más largos de ambas manos, con los brazos en extensión completa y abducción de 90º) y la medida de la talla sentada, donde el niño se

coloca en una superficie horizontal, espalda recta, en contacto con la pieza vertical del aparato. La diferencia entre la talla y la talla sentada, permite valorar la longitud del segmento corporal caudal o distal, que refleja el crecimiento de los miembros inferiores.

De esta manera, y teniendo en cuenta que el cociente talla /envergadura y la talla sentada/ talla, en niños mayores de 10 años, debe ser una relación de 1:1, se podrá establecer la existencia de armonía o disarmonía.

Cada uno de los ítems de la tabla se asocia a una puntuación y, si la suma es superior a 4, estaría indicada la derivación a Unidad de Atención Especializada para el pertinente estudio de genética molecular.⁴⁰

¿Por qué y para qué estudiar el gen SHOX?

Es particularmente llamativo que pacientes con mutaciones en el gen SHOX tratados con RH-GH, tienen una respuesta similar a los pacientes con ST tratadas con RH-GH. Debido a ésto, sería recomendable identificar pacientes candidatos a recibir terapia de GH con TBI y mutaciones del gen SHOX.³⁷

Tratamiento

En la haploinsuficiencia del SHOX, se pueden considerar dos intervenciones terapéuticas: hormona de crecimiento biosintética y análogos de GnRH.

Hormona de crecimiento

Sobre la base de la seguridad y efectividad para estimular el crecimiento en el síndrome de Turner, la GH ha sido utilizada en casos aislados de haploinsuficiencia de SHOX.

En el 2007, se publicó el primer estudio multicéntrico, randomizado y controlado de tratamiento con GH en estos pacientes, que demuestra la efectividad del tratamiento sobre la talla y la velocidad de crecimiento, y que ha sido la base para la aprobación en 2006 (FDA) y 2007 (Agencia Europea del Medicamento), de esta nueva indicación en EE.UU y Europa.

El estudio ha demostrado que la GH (0,05 mg/ kg/día) en estos pacientes, al menos en los dos años que ha durado el estudio, es capaz de incrementar la velocidad de crecimiento y la talla, expresada en DE, de forma similar a como lo hace en las pacientes con ST y, al igual que en éstas, sin efectos secundarios reseñables.

No obstante, el escaso número de pacientes tratados (n=27), la corta duración del estudio (2 años) y la ausencia de datos sobre talla final o la posibilidad de empeorar a largo plazo las deformidades óseas, indican la necesidad de realizar estudios a más largo plazo y con un mayor número de pacientes, que permitan confirmar el beneficio y la seguridad del tratamiento⁴⁷.

En España, la indicación de tratamiento con GH para la haploinsuficiencia del gen SHOX fue aprobada en mayo de 2008, para niños de más de dos años de edad, con talla inferior a -2 DE y velocidad de crecimiento disminuida (inferior al P10).

En otro estudio realizado en 2012, participaron 16 pacientes con deficiencia de SHOX, en tratamiento con GH. Se observó una mejoría en la velocidad de crecimiento y en la talla final, sin afectar al IMC ni producir efectos adversos. Además, se observó una clara relación entre la respuesta al tratamiento y la edad cronológica, edad ósea y talla al comienzo del tratamiento.

A su vez, en un 37.5% de los casos se observó una afectación de la secreción de GH, sobreañadida a la afectación del gen SHOX, pero sin que esto afectará a su capacidad de responder al tratamiento con GH.⁴⁸

En cuanto a las alteraciones en las zonas “enhancer” comentadas previamente, hasta hace poco, no había ningún estudio que investigará sobre la clínica y la eficacia del tratamiento con GH en este grupo de pacientes.

En 2015, se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico con 130 pacientes para poder esclarecer algunos aspectos de esta alteración.

Se observó que pacientes con deleciones en las zonas “enhancer” (SDE) tenían la misma talla baja, pero menos desproporcionada que aquellos con la haploinsuficiencia del gen SHOX (SHI). Además, la respuesta al tratamiento con GH en el primer año fue mejor en los SDE.⁴⁹

Análogos de GnRH (aGnRH)

Teniendo en consideración la mayor afectación de las niñas, especialmente en el caso de maduración temprana, se especula que una inhibición del efecto estrogénico por medio de los análogos de la GnRh, podrían alargar el periodo de crecimiento y, en consecuencia, atenuar las alteraciones esqueléticas.

En el 2010 se publicó un trabajo donde, sobre una muestra de 10 pacientes, 5 de ellos tratados con GH + aGnRH y los otros 5 de control, encontraron en 4 de los tratados, una mejoría en la talla de $0,6 \pm 0,4$ DE (0,0-1,1), (estadísticamente significativa), mientras que los no tratados perdieron durante la pubertad $-1,2 \pm 0,4$ DE (-0,8 a -1,8). La duración del tratamiento fue de 2 a 5 años y la pubertad se completó con normalidad tras la suspensión del mismo.⁵⁰

No obstante, esta opción terapéutica necesita de otros estudios que corroboren estos datos y aclaran otros temas, como posibles efectos adversos del fármaco, o cuál sería el momento idóneo para iniciar o detener la terapia.⁵¹

CONSIDERACIONES FINALES

- El caso que nos ocupa se trata de un niño nacido PEG, de tipo simétrico, sin que tengamos constancia de infecciones fetales, consumo de tóxicos u otras alteraciones maternas, ambientales o placentarias.
- La recuperación ponderoestatural en los nacidos PEG, (que no se dio en nuestro caso) debe ser lenta y progresiva, ya que incrementos rápidos en el peso y la talla en los primeros 3-4 años de vida, pueden favorecer la aparición de acumulo de grasa visceral, resistencia a la insulina, DM2 y sus consecuencias cardiovasculares y metabólicas.
- Se ha observado una relación entre los nacidos PEG y las alteraciones en el desarrollo psicomotor, siendo más acusado en el grupo de los no recuperadores. Sin embargo, el desarrollo de nuestro paciente, hasta la fecha, ha sido acorde a su edad.
- El tratamiento con GH, en nacidos PEG, está aprobada en Europa, para los no recuperadores, a partir de los 4 años y con una talla inferior a -2.5 DE. Es más eficaz cuanto más temprana sea la edad de inicio, mayor sea la talla parenteral y mayor dosis se le administre (67mcg/kg/d)
- En nuestro paciente, el tratamiento con GH ha sido claramente beneficioso, poniéndose de manifiesto su mejoría, tanto en la velocidad de crecimiento, como en su talla y peso actual.(Figuras 5 y 6)
- En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento con GH, recientes estudios demuestran la generación de una cierta resistencia a la insulina y una mejoría de los cocientes de riesgo aterogénico. Es por tanto un tratamiento seguro y eficaz.
- Actualmente, nuestro paciente sigue en tratamiento con GH, por lo que habrá que vigilarle periódicamente los niveles de glucemia e insulina, tensión arterial, T4 libre, IGF-1, IGFBP3, glicohemoglobina y lípidos. En valores normales, hasta la fecha.
- La finalización del tratamiento, se realiza bien por satisfacción por parte del paciente o sus padres con la talla alcanzada, por el cumplimiento del protocolo o por la indicación médica al objetivarse una disminución de su eficacia. Al margen de estas premisas, el especialista valorará cada caso individualmente.
- A largo plazo, desde atención primaria, habrá que valorar su crecimiento, nutrición, vigilar la aparición precoz de caracteres sexuales secundarios y el desarrollo psicomotor.

- Los pacientes clasificados como TBF deben tener el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea. Siendo por tanto un diagnóstico de exclusión, que en nuestro caso no concuerda con el paciente, ya que parte de una inadecuada talla y peso al nacer.
- Los niños con TBF tendrán una talla adulta desfavorable en ausencia de tratamiento. Sin embargo, antes de instaurarlo, se deben valorar los riesgos y beneficios que aportará a la vida del niño, sin perder de vista la calidad de vida del paciente y los posibles efectos secundarios.
- El tratamiento con GH en los casos de TBF consigue una ganancia de talla moderada y con una gran variabilidad individual, razón por la cual, no está aprobado en Europa.
- El resto de opciones terapéuticas en TBF, como la IGF-1 recombinante, los inhibidores de la aromatasas, Análogos de GNRH y los esteroides anabólicos, no han demostrado su eficacia ni se ha comprobado su seguridad.
- En nuestro paciente, existen diversos datos que llevan a barajar la posibilidad de una afectación del gen SHOX en su familia. Tales como, su bajo peso y talla al nacimiento, su retraso en la edad ósea, su fenotipo característico con escasa longitud de extremidades superiores e inferiores, características apreciables también en su padre, y los antecedentes de talla baja que pueden observarse en su árbol genealógico (figura 3), entre otros.
- Numerosos estudios han dado evidencia de que la haploinsuficiencia del SHOX no sólo está involucrada con la talla baja, sino también con anomalías esqueléticas y otras condiciones clínicas que incluyen: a) talla baja idiopática (TBI); b) el Síndrome de Turner (ST); c) la discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) y d) displasias esqueléticas graves como la mesómelia de Langer.
- El espectro clínico en las alteraciones del gen SHOX, abarca desde formas muy leves a muy severas. Esta gran variabilidad fenotípica hace que sea difícil la decisión de realizar la prueba genética. Por ello, se ha propuesto un sistema pragmático de puntuación, basado en las medidas antropométricas y en los hallazgos clínicos, para poder identificar pacientes candidatos a recibir terapia de GH.
- Se ha observado una relación entre ciertas alteraciones, en las zonas potenciadoras o “enhancers” del gen SHOX, y una forma leve de afectación sistémica, con mejor respuesta al tratamiento con GH.
- Actualmente, nuestro paciente está en seguimiento por el servicio de genética, que tendrá que evaluar si es candidato a realizarse la prueba genética.

ANEXOS

Figura 4⁵

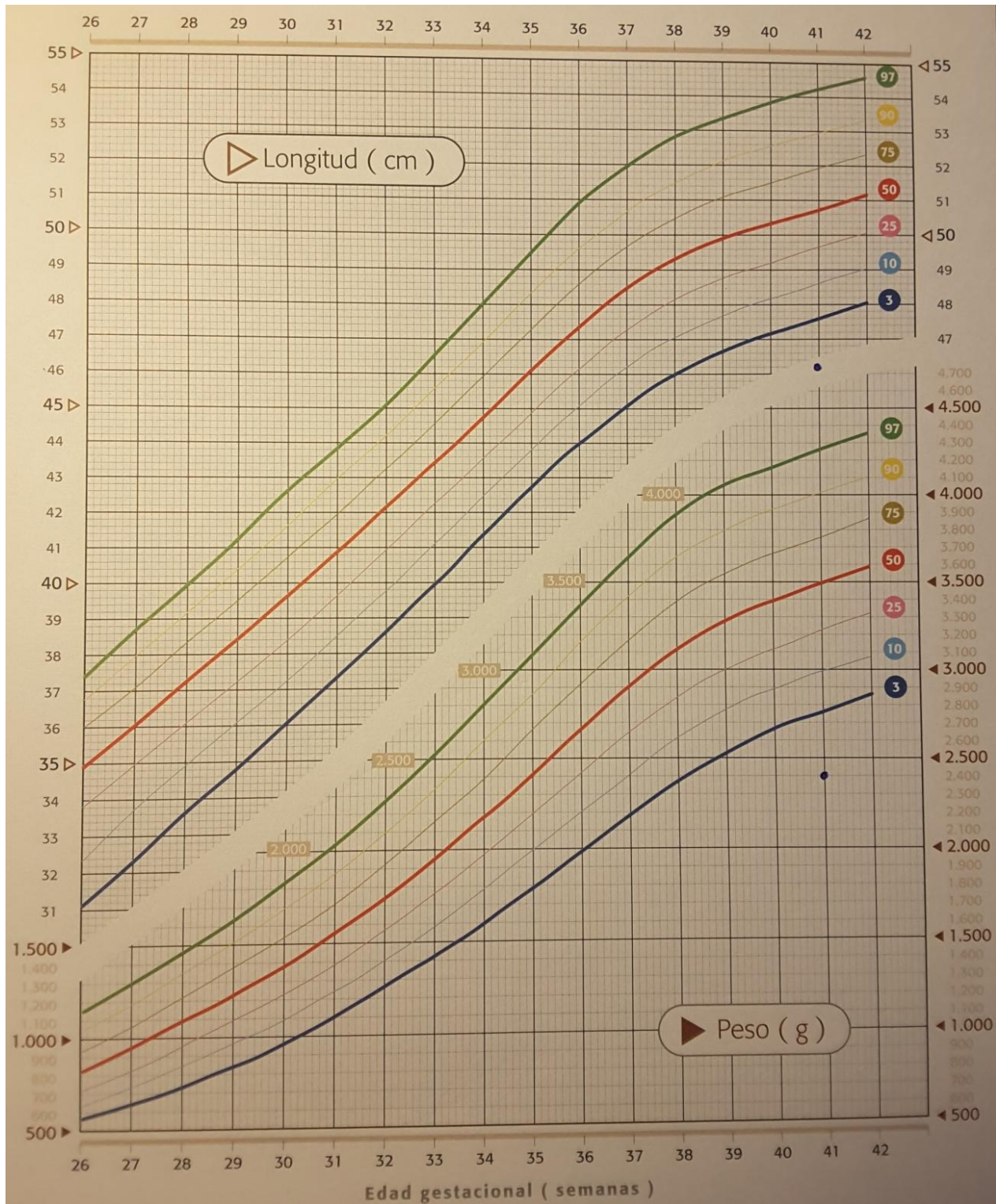


Figura 5⁵

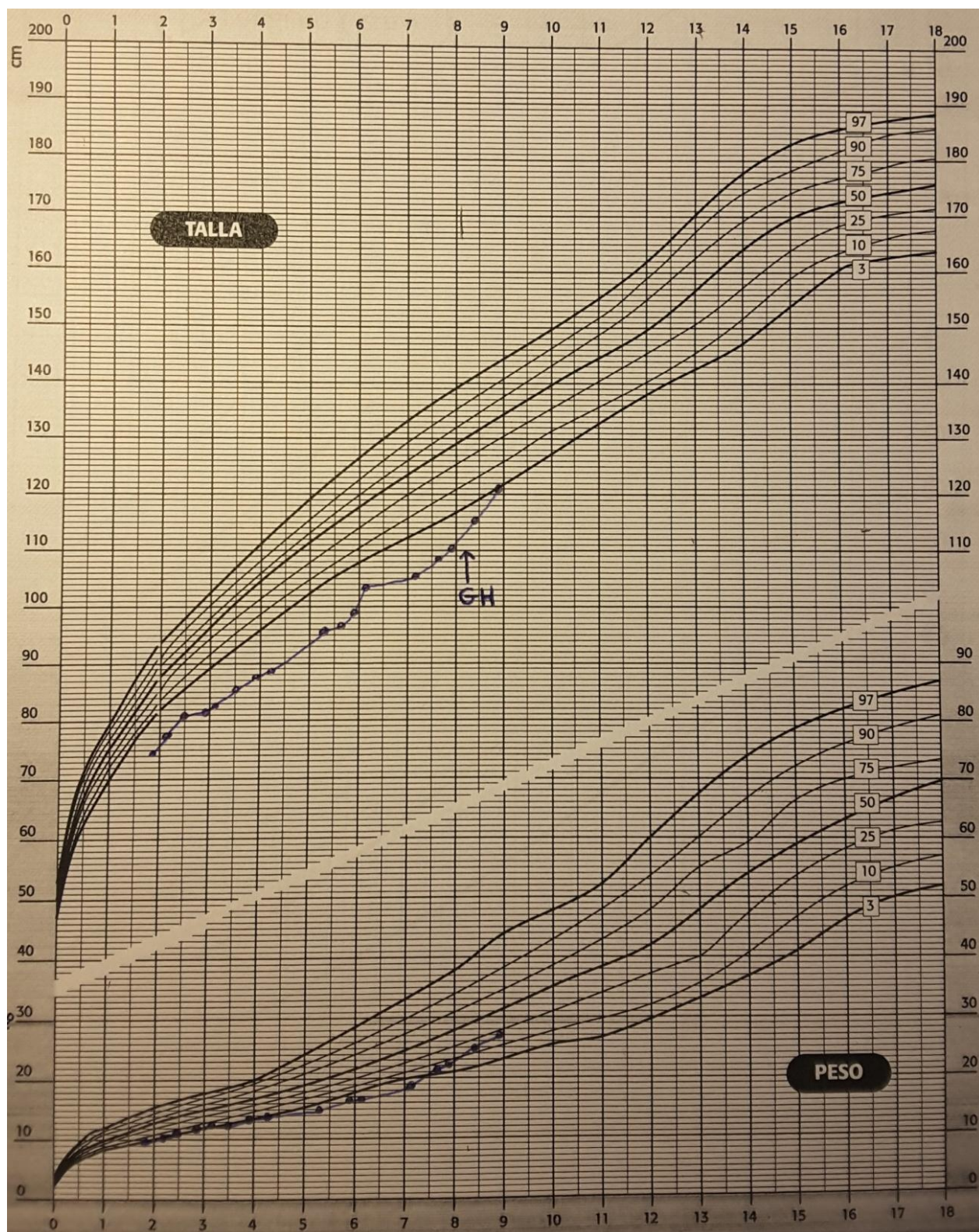


Figura 6⁶

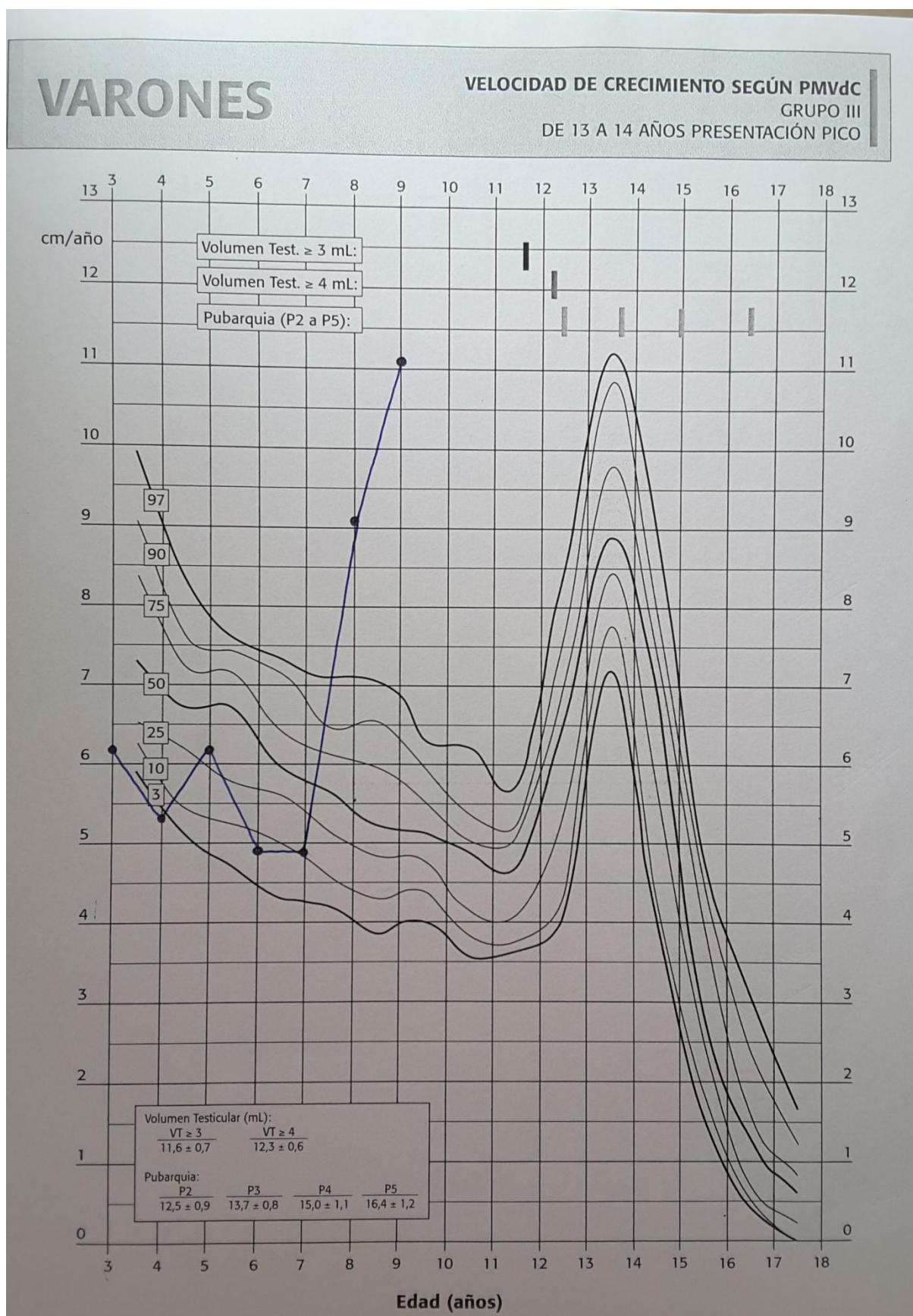


Figura 7



Figura 8



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M Pombo, L Castro-Feijóo, P Cabanas Rodríguez. EL NIÑO DE TALLA BAJA. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:236-54
2. Domínguez García Á. Crecimiento y talla baja. Canarias Pediátrica. (2014), (2): 69.
3. Miguel A A, Yubriangel R, Mónica R, Mariarlenis L, Yajaira B, Mariela P. Enfoque Diagnóstico Inicial del Paciente con Talla Baja. Revista Venezolana De Endocrinología Y Metabolismo (2013); (3): 168.
4. Cruz Hernández M, Moro Serrano M, Málaga Guerrero S, Madero López L. Tratado de pediatría [11ª ed.] Buenos Aires ; Madrid [etc.] : Editorial Médica Panamericana, D.L. 2014.
5. Carrascosa A., Fernandez A. Curvas de crecimiento. An Pediatric, Barcelona 2008;68:544-51
6. A. Fernandez-Longás, E. Mayayo. Estudio Longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002
7. M Pombo. Tratado De Endocrinología Pediátrica (4ª Edición). Mc.Graw-Hill-Interamericana 2009, Madrid.
8. Pequeño Para La Edad Gestacional (PEG). Revista Endocrinológica Española. Noviembre 2012; Volumen3/Número2.
9. I. Díaz Lopez, A. de Arriba Muñoz. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. An Pediatr (Barc). 2012;76(2):104.e1---104.e7
10. Hernández MI, Mericq V. Pubertal Development in Girls Born Small for Gestational Age. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(3):201-8.
11. Clayton PE, Cianfari P, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol R. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:804-10.
12. McGlynn, Katherine A., and Michael B. Cook. "Etiologic Factors in Testicular Germ Cell Tumors." Future oncology (London, England) 5.9 (2009): 1389–1402.PMC.
13. María Victoria Marcos. Evolución puberal en niños Pequeños para la Edad Gestacional con crecimiento compensador postnatal Rev Esp Endocrinol Pediatr 2012;3(2):98100
14. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A,Díaz M,Marcos MV,de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. Fertility and Sterility 2011;95:727-30
15. Hernández María Isabel, Mericq Verónica. Metabolic syndrome in children born small-for-gestational age. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Nov 55(8): 583-589.
16. Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth. Horm Res 2006;65(3):19-27.
17. Huxley, R., Owen, C. G., Whincup, P. H., Cook, D. G., Rich-Edwards, J., Smith, G. D., & Collins,. "Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life?." The American journal of clinical nutrition 85.5 (2007): 1244-1250.

18. Huffman MD, Khalil A, Osmond C, et al. Association between anthropometry, cardiometabolic risk factors, & early life factors & adult measures of endothelial function: Results from the New Delhi Birth Cohort. *The Indian Journal of Medical Research*. 2015;142(6):690-698. doi:10.4103/0971-5916.174559.
19. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, Lévy Marchal C. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia* 2010;53:907-13.
20. Johansson S, Iliadou A, Bergval N, Tuvemo T, Noeman M, Cnattingius S. Risk of High Blood Pressure Among Young Men Increases With the Degree of Immaturity at Birth. *Circulation* 2005;112:3430-6.
21. Whincup PH et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
22. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208.
23. Van Wassenae A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:372-7.
24. Dubois, J, Benders M, Borradori-Tolsa, C Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko SV, Warfield SK, Mangin JF, Huppi PS. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008;131:2028-41.
25. Puga B, Ferrández-Longás A, García Romero R, Mayayo E, Labarta JI. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:457-62.
26. Puga B, Gil P, de Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Ferrández A. Psychomotor and intellectual development (Neurocognitive Function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:358-70.
27. Hidalgo, M. G., de Larrea Baz, N. F., Calvo, M. M., & Argente, J. (2013, May). Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. In *Anales de Pediatría* (Vol. 78, No. 5, pp. 288-296). Elsevier Doyma.
28. Schwarz H, Walczak M, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Nanu M, Schuck E, et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Advances In Therapy* [serial on the Internet]. (2016, Feb 17)
29. M.J. C. Dilemas diagnósticos y terapéuticos en talla baja / Dilemas in the diagnosis and treatment of short stature. *Pediatría Atención Primaria* (2009)
30. Talla baja idiopática : Revisión y puesta al día = Idiopathic short stature: A literature review and update. *Anales De Pediatría: Publicación Oficial De La Asociación Española De Pediatría (AEP)* (2011),(3): 204.
31. Abel López Bermejo, Sara Borrat Padrosa. Talla Baja Idiopática. VI Symposium Nacional De Endocrinología Pediátrica. (2016) 89-97.
32. Colmenares Ana. Controversias en el manejo de la talla baja idiopática. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2015 Mar; 13(1): 4-13

33. García L, Carrascosa A, Caveda E, Del Valle J, Duque N, Ferrández Longás A, et al. Prevalence of idiopathic Short Stature in a pediatric population attending endocrinology clinics in Spain (P01-077). LWPE-ESPE 2009
34. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature: A Meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(3):230-240
35. J. Bryant, L. Baxter, C.B. Cave, R. Milne, "Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents", *Cochrane database Syst. Rev*, no 3, p. CD0044400, 2007
36. A. Deodati, S. Cianfarani. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011, vol. 342: c7157.
37. Graciela d. El gen SHOX y el crecimiento corporal: descripción, estructura y nuevas técnicas de diagnóstico. *BAG. Journal Of Basic And Applied Genetics.* (2010)
38. F.J. Núñez Rodríguez, M. García Barcina, C. Fernández Ramos. Talla baja relacionada con alteraciones en la expresión del gen SHOX. *BOL. S VASCO-NAV PEDIATR* 2010; 42: 38-42
39. Shima, Hirohito, et al. "Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis." *Journal of Human Genetics* (2016).
40. Quinteiro González S. Más allá de la talla baja idiopática: deficiencia del gen SHOX: diagnóstico y tratamiento de los trastornos asociados a la deficiencia del gen SHOX. *Canarias Pediátrica* (2013), (2): 124.
41. Gatta, Valentina, et al. Spectrum of phenotypic anomalies in four families with deletion of the SHOX enhancer region. *BMC medical genetics* 15.1 (2014): 1.
42. Rosilio, Myriam, et al. "Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97.7 (2012): E1257-E1265.
43. Choi, Won Bok et al. "A Leri-Weill Dyschondrosteosis Patient Confirmed by Mutation Analysis of SHOX Gene." *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 20.3 (2015): 162–165.
44. Jorge, A.A., Souza, S.C., Nishi, M.Y., Billerbeck, A.E., Liborio, D.C., Kim, C.A., Arnhold, I.J., Mendonca, B.B. (2007): SHOX mutations in idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 66:130-5
45. Wolters B, Lass N, Wunsch R, Böckmann B, Austrup F, Reinehr T, Short Stature before Puberty: Which Children Should Be Screened for SHOX Deficiency? *Horm Res Paediatr* 2013;80:273-280
46. Francisco Á. Aspectos genéticos de la talla baja: Revisión. *Revista Venezolana De Endocrinología Y Metabolismo* (2008) (1): 2
47. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al; SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219-228.

48. Vannelli S, Street M, E, Pirazzoli P, Bertelloni S, Radetti G, Capone L, Stasiowska B, Mazzanti L, Gastaldi R, Maggio M, C, Predieri B, Impaired GH Secretion in Patients with SHOX Deficiency and Efficacy of Recombinant Human GH Therapy. *Horm Res Paediatr* 2012;78:279-287
49. Donze, Stephany Hermina, et al. "The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects." *European Journal of Endocrinology* 173.5 (2015): 611-621.
50. Scalco RC, Melo SS, Pugliese-Pires PN, Funari M, Nishi MY, Arnhold I, Mendonca B, Jorge A. Effectiveness of the Combined Recombinant Human Growth Hormone and Gonadotropin- Releasing Hormone Analog Therapy in Pubertal Patients with Short Stature due to SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 328-332.
51. C. Quinteiro Garcíaa, L. Castro-Feijób, L. Loidi Fernández de Trocóniza, J. Barreiro Condeb, F. Domínguez Puentec, M. Pombo. Análisis genético de la talla baja. *An Pediatr.* 2004;60 Supl 2:9-14 - Vol. 60